

哥纳香醇甲及其类似物的合成与抗肿瘤活性研究

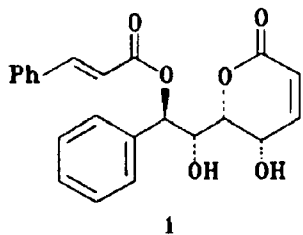
孙绍毅 于德泉*

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

摘要 哥纳香醇甲(**1**)是从番荔枝科哥纳香属植物海南哥纳香的根和茎皮中分离得到的有明显抗肿瘤活性的化合物, 本文以 α -D-葡庚糖酸内酯为原料, 经 9 步反应对其进行了不对称合成研究, 总收率为 13.3%。根据药物设计原理, 设计合成了 26 个类似物, 并进行了抗肿瘤活性筛选, 初步结果表明大部分化合物体外对多种瘤株有不同程度的抑制作用, 其中部分化合物显示较强的活性。

关键词 哥纳香醇甲; 抗肿瘤化合物; 不对称合成

哥纳香醇甲(howiinol A, **1**)是本研究组在广泛筛选植物抗癌活性成分的基础上, 从番荔枝科哥纳香属植物海南哥纳香(*Goniothamus howii* Merr.)的根和茎皮中分离得到的一种化合物, 经多种瘤株体内、外实验均呈现较强抗肿瘤活性, 且有一定的选择性, 毒副作用较小^[1]。根据 NMR 谱、MS 谱、IR 谱等波谱数据分析, 其结构初步确定为 **1**^[2]。由于该成分在植物中含量较低, 要得到足够样品供药理活性研究较困难, 所以很值得对其进行合成研究。



哥纳香醇甲(**1**)的合成路线如图 1 所示。价廉的 α -D-葡庚糖酸内酯(**2**)在浓硫酸和无水硫酸镁的作用下, 与丙酮缩合得化合物 **3**, 收率达到 83.2%, 与文献方法^[3,4]比较, 该方法收率高, 后处理方便。**3** 在室温下可被 60% 的醋酸水溶液水解, 选择性地脱去一分子丙酮得化合物 **4**。**4** 经 NaIO_4 氧化得化合物 **5**, 由于 **5** 不稳定, 在具体合成工作中, 氧化产物不经纯化, 直接用于格氏反应制备化合物 **6**。该反应是本路

线中的关键步骤, 粗醛与 PhMgBr 反应可生成 **6** 及其 6 位差向异构体两种产物。当反应在 THF 中进行时, 产物以后者为主, 收率为 40.6%, 而化合物 **6** 仅为 19.8%。由于粗醛在乙醚中难以溶解, 因而在乙醚中回流反应 3 d, 仅得到 24% 的混合物。按文献^[5]方法, 采用 $\text{PhMgBr-Ti}(\text{OCHMe}_2)_4$ 进行试验, 效果较好, 化合物 **6** 收率可达到 38%, 其 6 位差向异构体收率为 17%。**6** 经 NaIO_4 氧化得化合物 **7**, 由于 **7** 不稳定, 因而在具体工作中, 氧化产物也不再纯化, 直接用于 Wittig 反应。为提高 Z 式产物的比例, 参考文献^[6], 采用 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 在无水甲醇中进行反应, 实验中发现, 降低反应温度对生成 Z 式产物有利, 当反应在 -15°C 下进行, 得到唯一的 Z 式产物 **8**, 两步反应收率为 81%。在催化量的 DBU 作用下, 化合物 **8** 可顺利环合, 生成内酯 **9**, **9** 经桂皮酰氯酰化得桂皮酸酯 **10**, 化合物 **10** 在 75% 的醋酸水溶液中水解脱去丙酮保护基得目标产物 **1**。合成品与天然产物的 ^1H NMR 谱、MS 谱、IR 谱等波谱数据及 $[\alpha]_D^{25}$ 、mp、Rf 值等数据一致。初步药理实验结果表明, 合成品有天然产物相同的抗癌活性, 从而进一步确证了哥纳香醇甲的绝对立体构型。

为探讨哥纳香醇甲的侧链对生物活性的影响, 设计合成了 26 个类似物进行初步考察, 这些化合物的结构如图 2 所示。

本文于 1997 年 7 月 4 日收到。
本文为国家自然科学基金、国家教委博士点基金资助项目
* 联系人

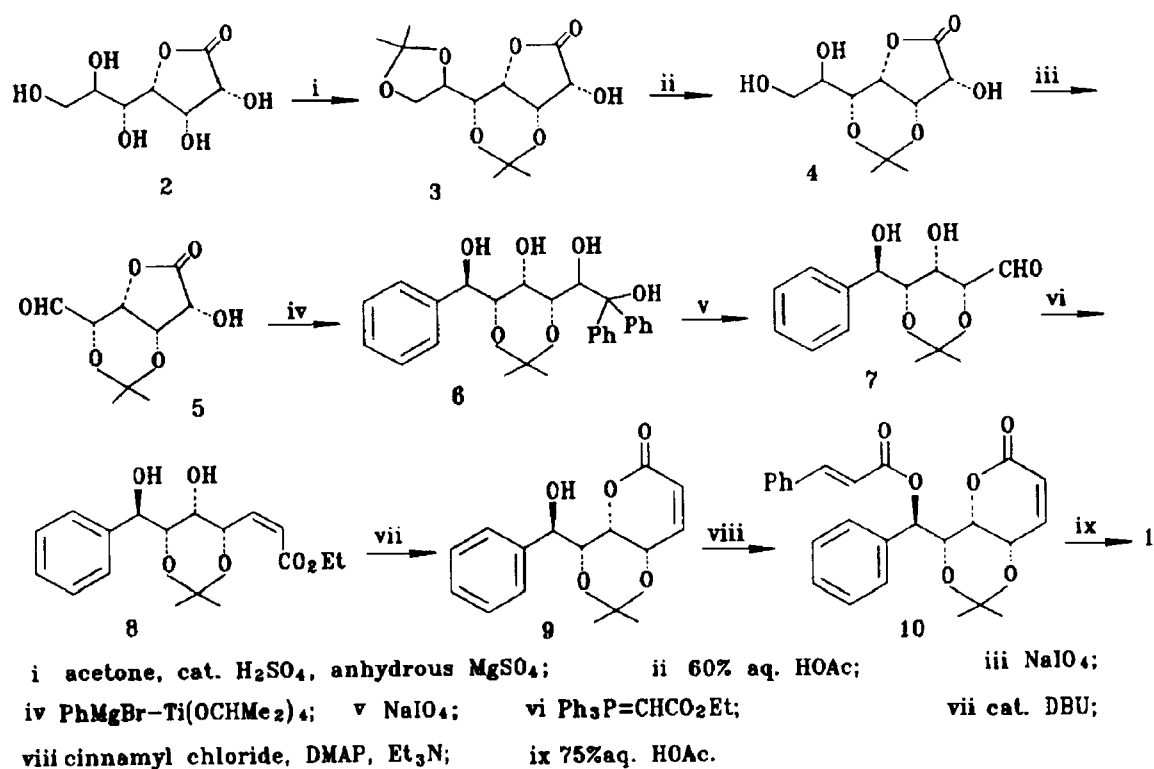


Fig 1 Route of synthesis of howiinol A.

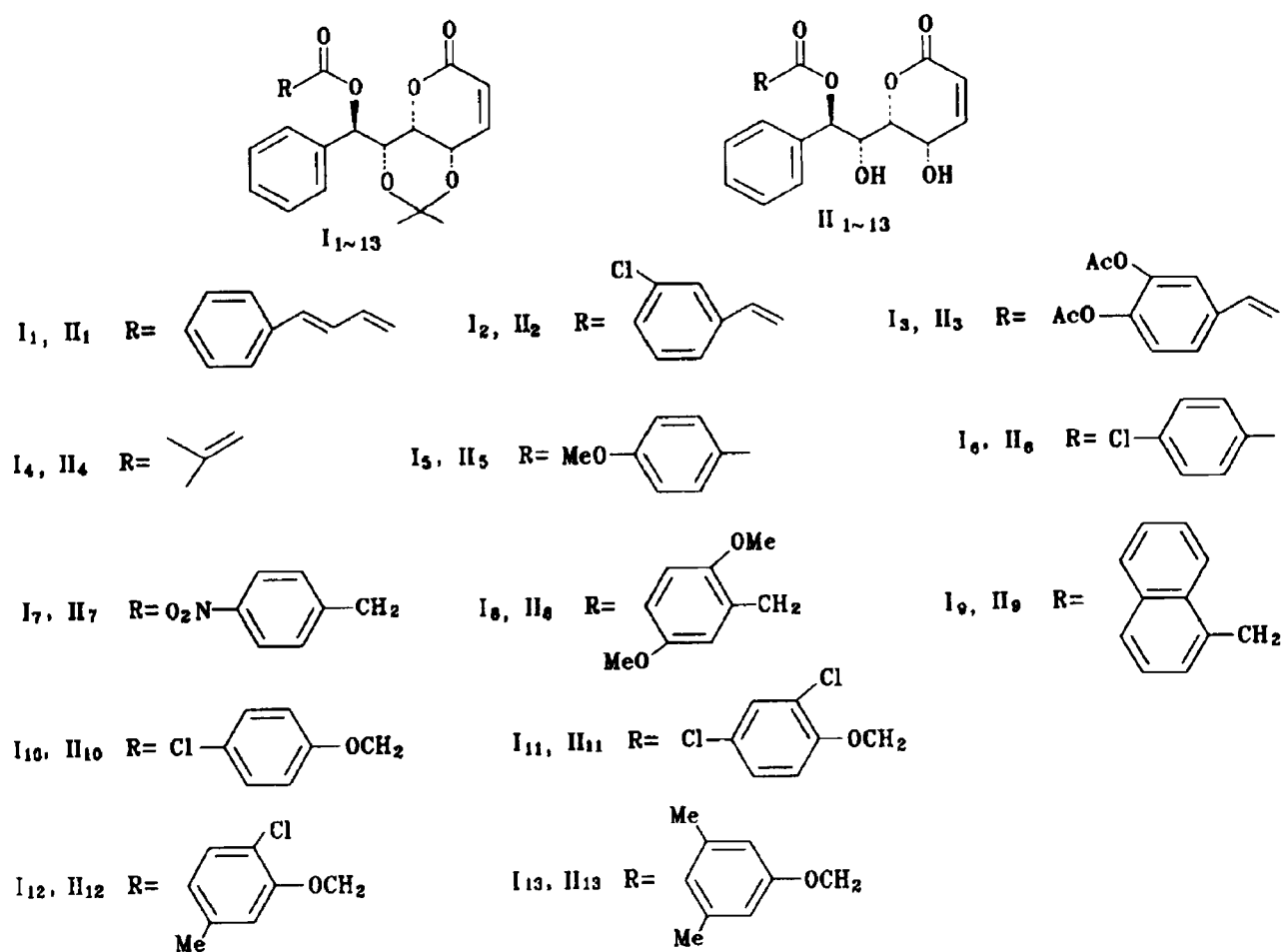


Fig 2 Structures of the analogues.

这些化合物的理化性质和波谱数据见表 1, 表 2。

Tab 1 Physical properties of the analogues

Compd	Formula	Yield(%)	MP(°C)	[α] _D (CHCl ₃)	Anal(%)		
						Calcd	Found
I ₁	C ₂₇ H ₂₆ O ₆	86.7	218~219	+145(15°C, c 0.065)	C	72.62	72.27
					H	5.88	5.96
I ₂	C ₂₅ H ₂₃ ClO ₆	85.0	221~223	+105(15°C, c 0.082)	C	66.01	65.68
					H	5.09	4.96
I ₃	C ₂₉ H ₂₈ O ₁₀	71.0	169~171	+68(15°C, c 0.052)	C	64.92	65.14
					H	5.26	5.08
I ₄	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	84.2	192~193	+48(15°C, c 0.037)	C	67.73	67.38
					H	6.49	6.54
I ₅	C ₂₄ H ₂₄ O ₇	83.0	237~239	+103(11°C, c 0.064)	C	67.91	67.78
					H	5.70	5.64
I ₆	C ₂₃ H ₂₁ ClO ₆	80.0	261~263	+104(20°C, c 0.039)	C	64.41	64.55
					H	4.93	4.78
I ₇	C ₂₄ H ₂₃ NO ₈	81.0	223~225	+42(11°C, c 0.079)	C	63.57	63.71
					H	5.11	5.08
					N	3.09	3.17
I ₈	C ₂₆ H ₂₈ O ₈	83.5	182~183	+25(15°C, c 0.11)	C	66.65	66.58
					H	6.02	6.13
I ₉	C ₂₈ H ₂₆ O ₆	82.6	197~198	+43(20°C, c 0.083)	C	73.35	73.12
					H	5.71	5.78
I ₁₀	C ₂₄ H ₂₃ ClO ₇	82.1	229~231	+72(20°C, c 0.051)	C	62.82	63.14
					H	5.05	5.01
I ₁₁	C ₂₂ Cl ₂ O ₇	83.2	179~181	+54(20°C, c 0.071)	C	58.43	58.36
					H	4.49	4.42
I ₁₂	C ₂₅ H ₂₅ ClO ₇	83.5	184~185	+85(20°C, c 0.038)	C	63.49	63.22
					H	5.33	5.41
I ₁₃	C ₂₆ H ₂₈ O ₇	84.0	168~169	+68(15°C, c 0.044)	C	69.01	68.87
					H	6.23	6.31
II ₁	C ₂₄ H ₂₂ O ₆	75.5	120~121	+110(15°C, c 0.042)	C	70.92	70.58
					H	5.45	5.63
II ₂	C ₂₂ H ₁₉ ClO ₆	73.6	166~168	+81(15°C, c 0.034)	C	63.70	63.28
					H	4.62	4.77
II ₃	C ₂₆ H ₂₄ O ₁₀ •H ₂ O	62.4	116~118	+54(15°C, c 0.083)	C	60.70	61.03
					H	5.09	4.88
II ₄	C ₁₈ H ₂₀ O ₆	73.0	149~151	+23(15°C, c 0.082)	C	65.05	64.73
					H	6.06	6.21
II ₅	C ₂₁ H ₂₀ O ₇	71.0	165~167	+102(20°C, c 0.08)	C	65.62	65.27
					H	5.24	5.41
II ₆	C ₂₀ H ₁₇ ClO ₆ •1/2H ₂ O	74.6	181~183	+95(20°C, c 0.085)	C	60.38	60.71
					H	4.56	4.28
II ₇	C ₂₁ H ₁₉ NO ₈	76.0	163~164	+22(20°C, c 0.041)	C	61.02	60.84
					H	4.63	4.77
					N	3.39	3.25
II ₈	C ₂₃ H ₂₄ O ₈	74.0	145~147	+17(15°C, c 0.046)	C	64.48	64.27
					H	5.64	5.58
II ₉	C ₂₅ H ₂₂ O ₆	73.0	168~170	+41(20°C, c 0.045)	C	71.75	71.62
					H	5.30	5.36
II ₁₀	C ₂₁ H ₁₉ ClO ₇ •1/2H ₂ O	68.4	172~174	+62(20°C, c 0.05)	C	58.95	59.07
					H	4.71	4.54
II ₁₁	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ O ₇	70.6	127~129	+52(20°C, c 0.069)	C	55.64	55.73
					H	4.00	3.93
II ₁₂	C ₂₂ H ₂₁ ClO ₇ •1/2H ₂ O	68.8	142~144	+81(20°C, c 0.038)	C	59.80	60.17
					H	5.02	4.98
II ₁₃	C ₂₃ H ₂₄ O ₇	72.5	87~88	+53(15°C, c 0.074)	C	66.98	66.64
					H	5.86	6.02

Tab 2 IR, MS, ¹HNMR data of the analogues

Compd	IR(KBr)cm ⁻¹	EI-MS(m/z, %)	¹ HNMR(CDCl ₃ , δ ppm)
I ₁	1713, 1730	446(M ⁺ , 1.2), 431(M ⁺ -Me, 2.0), 174(11.8), 157(30.6), 97(22.5), 91(20.3), 56(100)	1.33(3H, s, Me), 1.36(3H, s, Me), 4.32~4.39(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.96(1H, d, J = 15.3 Hz, CH=C), 6.12(1H, d, J = 9.1 Hz, 7-H), 6.26(1H, d, J = 9.7 Hz, 2-H), 6.81~6.89(3H, m, 3-H, CH=CH), 7.30~7.46(11H, m, CH=C, Ph)
I ₂	1726	439(M ⁺ -Me, 1.2), 165(100), 97(22.3), 91(10.8), 59(17.6)	1.31(6H, s, Me), 4.27~4.36(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 6.03~6.41(3H, m, 7-H, 2-H, 2'-H), 6.78(1H, m, 3-H), 7.17~7.64(10H, m, 3'-H, Ph)
I ₃	1720, 1722	536(M ⁺ , 1.7), 521(M ⁺ -Me, 4.6), 163(61.5), 119(41.0), 97(35.8), 91(71.6), 59(14.2), 43(100)	1.30(3H, s, Me), 1.34(3H, s, Me), 2.25(6H, s, Ac), 4.23~4.34(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 6.06~6.24(2H, m, 7-H, 2-H), 6.30(1H, d, J = 15.9 Hz, 2'-H), 6.82(1H, m, 3-H), 7.28~7.73(9H, m, 3'-H, Ph)
I ₄	1726	357(M ⁺ -Me, 2.2), 97(7.6), 91(7.2), 83(100), 59(3.8)	1.32(6H, s, Me), 1.86(3H, s, Me), 2.11(3H, s, Me), 4.24~4.36(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.66(1H, brs, 7-H), 6.00(1H, d, J = 9.4 Hz, C=CH), 6.26(1H, d, J = 9.6 Hz, 2-H), 6.87(1H, dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 3-H), 7.26~7.40(6H, m, Ph, CH=C)
I ₅	1715	409(M ⁺ -Me, 1.8), 135(100), 107(2.6), 97(5.2), 91(7.6), 59(4.4)	1.34(3H, s, Me), 1.38(3H, s, Me), 3.82(3H, s, OMe), 4.34~4.42(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 6.15(1H, d, J = 8.8 Hz, 7-H), 6.26(1H, d, J = 9.7 Hz, 2-H), 6.86(1H, m, 3-H), 7.25~7.46(7H, m, Ph), 7.92~8.01(2H, m, Ph)
I ₆	1716	413(M ⁺ -Me, 1.0), 139(100), 97(18.2), 59(15.4)	1.31(3H, s, Me), 1.35(3H, s, Me), 4.28~4.39(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 6.16(1H, d, J = 9.6 Hz, 2-H), 6.25(1H, d, J = 8.7 Hz, 7-H), 6.82(1H, dd, J = 3.6, 9.6 Hz, 3-H), 7.24~7.38(7H, m, Ph), 7.88~7.96(2H, m, Ph)
I ₇	1722, 1736	438(M ⁺ -Me, 4.6), 164(13.2), 97(100), 91(46.6), 59(61.5)	1.23(6H, s, Me), 3.66(2H, s, CH ₂), 4.05~4.17(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.91(1H, d, J = 8.6 Hz, 7-H), 6.10(1H, d, J = 9.7 Hz, 2-H), 6.69(1H, dd, J = 9.7, 3.8 Hz, 3-H), 7.16~7.36(7H, m, Ph), 7.99~8.04(2H, m, Ph)
I ₈	1732	468(M ⁺ , 384), 453(M ⁺ -Me, 4.1), 151(100), 97(21.2), 91(88.5), 59(10.3)	1.24(6H, s, Me), 3.57(2H, s, CH ₂), 3.61(3H, s, OMe), 3.68(3H, s, OMe), 3.89~4.42(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.88(1H, d, J = 8.8 Hz, 7-H), 6.17(1H, d, J = 9.6 Hz, 2-H), 6.65~6.84(4H, m, 3-H, Ph), 7.25(5H, m, Ph)
I ₉	1730	458(M ⁺ , 5.2), 444(MH ⁺ -Me, 4.6), 168(48.2), 141(100), 97(28.3), 91(78.0), 59(6.4)	1.15(3H, s, Me), 1.20(3H, s, Me), 3.78~3.91(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 4.03(2H, s, CH ₂), 5.86(1H, d, J = 8.7 Hz, 7-H), 5.98(1H, d, J = 9.8 Hz, 2-H), 6.61(1H, dd, J = 3.7, 9.8 Hz, 3-H), 7.20~7.92(12H, m, 芳氢)
I ₁₀	1730, 1759	458(M ⁺ , 14.0), 443(M ⁺ -Me, 2.5), 141(56.5), 97(66.5), 91(100), 59(4.7)	1.27(6H, s, Me), 3.57(1H, brs, 5-H), 4.16~4.20(2H, m, 4-H, 6-H), 4.62(2H, s, CH ₂), 6.01(1H, d, J = 9.4 Hz, 7-H), 6.23(1H, d, J = 9.7 Hz, 2-H), 6.78(1H, dd, J = 3.6, 9.7 Hz, 3-H), 7.16~7.36(9H, m, Ph)

Continued

Compd	IR(KBr)cm ⁻¹	EI-MS(m/z, %)	¹ HNMR(CDCl ₃ , δ ppm)
I ₁₁	1730, 1757	492(M ⁺ , 10.2), 477(M ⁺ -Me, 2.6), 175(53.8), 145(11.8), 97(100), 91(94.7), 59(60.3)	1.25(6H, s, Me), 4.10~4.24(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 4.64(2H, s, CH ₂), 5.96(1H, d, J=8.8 Hz, 7-H), 6.15(1H, d, J=9.7 Hz, 2-H), 6.59~7.26(9H, m, 3-H, Ph)
I ₁₂	1718, 1732	472(M ⁺ , 23.0), 457(M ⁺ -Me, 2.1), 183(5.6), 155(42.5), 97(53.8), 91(100), 59(26.8)	1.26(3H, s, Me), 1.27(3H, s, Me), 2.28(3H, s, Me), 3.66(1H, t, J=1.9 Hz, 5-H), 4.19(2H, m, 4-H, 6-H), 4.59(1H, d, J=16.5 Hz, CH-H), 4.62(1H, d, J=16.5 Hz, CH-H), 6.00(1H, d, J=9.4 Hz, 7-H), 6.22(1H, d, J=9.7 Hz, 2-H), 6.60(1H, dd, J=3.0, 8.7 Hz, Ph), 6.72(1H, d, J=3.0 Hz, Ph), 6.79(1H, dd, J=3.6, 9.7 Hz, 3-H), 7.16(1H, d, J=8.7 Hz, Ph), 7.31~7.34(5H, m, Ph)
I ₁₃	1720, 1761	453(MH ⁺ , 25.6), 438(MH ⁺ -Me, 4.5), 163(7.7), 135(59.5), 97(41.0), 91(100), 59(14.8)	1.25(6H, s, Me), 2.20(6H, s, Me), 3.73(1H, brs, 5-H), 4.06~4.15(2H, m, 4-H, 6-H), 4.55(2H, s, CH ₂), 5.94(1H, d, J=9.2 Hz, 7-H), 6.12(1H, d, J=9.7 Hz, 2-H), 6.38(2H, brs, Ph), 6.48(1H, brs, Ph), 6.68(1H, dd, J=3.8, 9.7 Hz, 3-H), 7.27(5H, m, Ph)
II ₁	1731, 3427	406(M ⁺ , 1.8), 389(MH ⁺ -H ₂ O, 0.5), 174(28.2), 157(100), 129(55.7), 97(4.9), 77(22.4)	4.38(1H, dd, J=2.7, 3.2 Hz, 5-H), 4.43(1H, dd, J=2.7, 3.7 Hz, 4-H), 4.53(1H, dd, J=3.2, 6.8 Hz, 6-H), 6.02(1H, d, J=15.3 Hz, CH=C), 6.08(1H, d, J=6.8 Hz, 7-H), 6.11(1H, d, J=9.7 Hz, 2-H), 6.89(2H, m, CH=CH), 6.98(1H, dd, J=3.7, 9.7 Hz, 3-H), 7.31~7.55(11H, m, C=CH, Ph)
II ₂	1711, 3421	397(MH ⁺ -H ₂ O, 0.5), 165(100), 107(20.5), 97(10.2), 77(17.4)	4.38(1H, dd, J=2.7, 3.2 Hz, 5-H), 4.43(1H, dd, J=2.7, 3.7 Hz, 4-H), 4.59(1H, dd, J=3.2, 6.8 Hz, 6-H), 6.09(1H, d, J=9.7 Hz, 2-H), 6.12(1H, d, J=6.8 Hz, 7-H), 6.45(1H, d, J=9 Hz, 2'-H), 6.98(1H, dd, J=3.7, 9.7 Hz, 3-H), 7.26~7.45(8H, m, Ph), 7.57(1H, m, Ph), 7.63(1H, d, J=15.9 Hz, 3'-H)
II ₃	1712, 3424	496(M ⁺ , 1.0), 453(M ⁺ -Ac, 1.5), 179(45.6), 136(71.8), 107(33.4), 97(14.3), 43(Ac ⁺ , 100)	2.25(6H, Ac), 4.52~4.63(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.99~6.02(2H, m, 2-H, 7-H), 6.37(1H, d, J=15.9 Hz, 2'-H), 7.01(1H, dd, J=3.2, 9.7 Hz, 3-H), 6.98~7.54(8H, m, Ph), 7.64(1H, d, J=15.9 Hz, 3'-H)
II ₄	1715, 3454	315(MH ⁺ -H ₂ O, 1.0), 91(7.6), 83(100), 77(3.0)	1.89(3H, s, Me), 2.12(3H, s, Me), 4.37~4.45(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.74(1H, brs, 7-H), 5.95(1H, dd, J=3.4, 9.6 Hz, 2-H), 6.12(1H, d, J=9.7 Hz, C=CH), 6.97(1H, dd, J=3.8, 9.6 Hz), 7.33~7.49(6H, m, CH=C, Ph)
II ₅	1707, 3464	384(M ⁺ , 1.0), 135(100), 107(5.0), 91(5.2)	3.78(3H, s, OMe), 4.47~4.58(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.84~6.07(2H, m, 2-H, 7-H), 6.88(1H, m, 3-H), 7.18~7.52(7H, m, Ph), 7.90(2H, m, Ph)
II ₆	1724, 3510	371(MH ⁺ -H ₂ O, 1.2), 139(100), 126(23.0), 97(12.8)	4.48~4.56(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.86~6.12(2H, m, 2-H, 7-H), 6.94(1H, m, 3-H), 7.23~7.58(7H, m, Ph), 7.98~8.07(2H, m, Ph)

Continued

Compd	IR(KBr)cm ⁻¹	EI-MS(m/z, %)	¹ HNMR(CDCl ₃ , δ ppm)
II ₇	1720, 3450	396(MH ⁺ -H ₂ O, 1.0), 164(29.5), 143(51.3), 107(100), 97(13.3), 91(50.0)	3.86(2H, s, CH ₂), 4.24~4.48(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.78~6.01(2H, m, 7-H, 2-H), 6.92(1H, m, 3-H), 7.22~7.55(7H, m, Ph), 8.03~8.15(2H, m, Ph)
II ₈	1701, 1736, 3462	428(M ⁺ , 17.4), 410(M ⁺ -H ₂ O, 5.1), 196(53.3), 151(100), 97(5.3), 91(23.4)	3.54(2H, s, CH ₂), 3.56(3H, s, OMe), 3.63(3H, s, OMe), 4.26~4.47(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 5.72~6.04(2H, m, 7-H, 2-H), 6.71(3H, brs, Ph), 6.92(1H, m, 3-H), 7.23~7.38(5H, m, Ph)
II ₉	1701, 1732, 3328	418(M ⁺ , 4.6), 401(MH ⁺ -H ₂ O, 2.5), 168(10.2), 141(100), 97(2.8), 91(14.8)	3.59(1H, dd, J = 2.5, 2.7 Hz, 5-H), 3.75(1H, dd, J = 2.5, 3.3 Hz, 4-H), 4.06~4.15(3H, m, CH ₂ , 6-H), 5.82(1H, d, J = 7.8 Hz, 7-H), 5.92(1H, d, J = 9.3 Hz, 2-H), 6.64(1H, dd, J = 3.3, 9.3 Hz, 3-H), 7.26~7.50(9H, m, 芳氢), 7.78(1H, m, 芳氢), 7.83(1H, m, 芳氢), 7.93(1H, m, 芳氢)
II ₁₀	1730, 1751, 3409	418(M ⁺ , 7.2), 401(MH ⁺ -H ₂ O, 2.1), 186(64.0), 141(100), 107(81.0), 97(53.8), 91(98.0), 77(92.3)	4.06(1H, dd, J = 2.6, 2.7 Hz, 5-H), 4.19(1H, dd, J = 2.6, 3.3 Hz, 4-H), 4.38(1H, dd, J = 2.7, 7.6 Hz, 6-H), 4.62(1H, d, J = 16.4 Hz, CH-H), 4.68(1H, d, J = 16.4 Hz, CH-H), 5.97(1H, d, J = 7.6 Hz, 7-H), 6.12(1H, d, J = 9.7 Hz, 2-H), 6.79(2H, d, J = 8.8 Hz, Ph), 6.93(1H, dd, J = 9.7, 3.3 Hz, 3-H), 7.18~7.43(7H, m, Ph)
II ₁₁	1711, 1747, 3454	452(M ⁺ , 7.6), 175(58.6), 126(67.2), 107(100), 97(53.8), 91(77.0)	4.17(1H, dd, J = 2.4, 2.8 Hz, 5-H), 4.25(1H, dd, J = 2.4, 3.8 Hz, 4-H), 4.41(1H, dd, J = 2.8, 7.5 Hz, 6-H), 4.72(1H, d, J = 16.6 Hz, CH-H), 4.78(1H, d, J = 16.6 Hz, CH-H), 5.98(1H, d, J = 7.5 Hz, 7-H), 6.12(1H, d, J = 9.8 Hz, 2-H), 6.73(1H, d, J = 8.9 Hz, Ph), 6.94(1H, dd, J = 3.8, 9.8 Hz, 3-H), 7.11(1H, m, Ph), 7.36~7.45(6H, m, Ph)
II ₁₂	1689, 1753, 3327	432(M ⁺ , 7.6), 414(M ⁺ -H ₂ O, 3.1), 200(57.7), 155(84.6), 142(30.2), 107(64.0), 97(33.3), 91(100)	2.26(3H, s, Me), 4.01(1H, t, J = 2.9 Hz, 5-H), 4.19(1H, dd, J = 2.9, 3.4 Hz, 4-H), 4.44(1H, dd, J = 2.9, 7.6 Hz, 6-H), 4.59(1H, d, J = 16.5 Hz, CH-H), 4.66(1H, d, J = 16.5 Hz, CH-H), 5.98(1H, d, J = 7.6 Hz, 7-H), 6.05(1H, d, J = 9.7 Hz, 2-H), 6.61(1H, dd, J = 2.9, 8.7 Hz, Ph), 6.71(1H, d, J = 2.9 Hz, Ph), 6.88(1H, dd, J = 3.4, 9.7 Hz, 3-H), 7.14(1H, d, J = 8.7 Hz, Ph), 7.43~7.50(5H, m, Ph)
II ₁₃	1730, 3435	413(MH ⁺ , 7.2), 394(M ⁺ -H ₂ O, 2.5), 180(88.4), 163(12.3), 135(100), 105(64.0), 97(25.2), 91(51.4)	2.23(6H, s, Me), 4.05(1H, t, J = 2.9 Hz, 5-H), 4.16(1H, dd, J = 2.9, 3.8 Hz, 4-H), 4.36(1H, dd, J = 2.9, 7.8 Hz, 6-H), 4.63(2H, s, CH ₂), 5.93(1H, d, J = 7.8 Hz, 7-H), 6.05(1H, d, J = 9.7 Hz, 2-H), 6.47(2H, s, Ph), 6.59(1H, s, Ph), 6.86(1H, dd, J = 3.8, 9.7 Hz, 3-H), 7.35~7.44(5-H, m, Ph)

采用 MTT 方法对这些化合物进行了抗肿瘤活性筛选,发现大部分化合物对肿瘤细胞有不同程度的抑制作用,其中部分化合物显示了较强的活性,并有一定的选择性,筛选结果见表

3。结果表明,通过改变侧链虽然得到了几个活性较强的化合物,但活性并不显著,说明单纯改变侧链有一定的局限性,今后的工作应主要侧重对母体的结构改造。

Tab 3 *In vitro* antitumor activities of the analogues (IC_{50} , $\mu g \cdot ml^{-1}$)

Compd	L1210	Bel7402	HL-60	Compd	L1210	Bel7402	HL-60
I ₁	0.5	0.9	0.3	II ₁	5.4	5.8	0.5
I ₂	0.5	0.8	0.5	II ₂	4.5	5.6	5.2
I ₃	>10	>10	7.2	II ₃	>10	>10	>10
I ₄	5.2	6.4	4.3	II ₄	5.6	6.7	4.0
I ₅	5.3	0.7	4.5	II ₅	6.8	7.1	0.5
I ₆	5.3	6.6	5.2	II ₆	5.3	6.3	0.4
I ₇	6.8	3.0	4.9	II ₇	5.7	7.3	4.5
I ₈	5.2	6.3	5.2	II ₈	5.7	6.2	4.1
I ₉	>10	7.4	5.1	II ₉	5.4	5.6	0.7
I ₁₀	5.5	6.7	5.2	II ₁₀	6.7	6.6	0.9
I ₁₁	5.4	6.3	5.0	II ₁₁	5.7	5.7	5.0
I ₁₂	5.5	6.4	5.6	II ₁₂	5.4	6.0	0.7
I ₁₃	5.3	6.5	5.4	II ₁₃	4.5	5.7	0.4

实 验 部 分

熔点用 Boetius 显微熔点仪测定, 温度未校正。红外光谱用 Perkin-Elmer 683 型红外光谱仪测定。核磁共振氢谱用 Jeol FX-90Q 型, Bruker ARX-400 型和 Bruker AM-500 型核磁共振仪测定。质谱用 ZAB-2F 质谱仪测定。比旋度用 Perkin-Elmer 241 旋光仪测定。薄层色谱和柱色谱分别采用青岛海洋化工厂的 GF254 硅胶和 100~200 目硅胶及硅胶 H, 显色剂采用 5% 磷钼酸乙醇溶液和 10% 硫酸乙醇溶液。

1 化合物 3

无水丙酮 500 ml 中, 依次加入浓硫酸 0.9 ml 和 α -D-葡庚糖酸内酯(2) 10 g (48 mmol), 室温搅拌至溶液澄清, 加入无水硫酸镁 10 g, 继续搅拌 24 h, 过滤, 滤液用浓氨水中和至 pH 6~7。过滤, 滤液浓缩至浆状。加入氯仿 100 ml 和水 50 ml 充分振摇, 分出有机相, 水相用氯仿萃取 2 次 (50 ml \times 2), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥。蒸出氯仿, 残物用氯仿-石油醚重结晶, 得白色固体 3 10.8 g。mp 153~155 $^{\circ}C$, Rf = 0.30 (Et₂O), $[\alpha]_D^{18} = -83.7$ (c 0.092, CHCl₃)。IR (KBr) cm^{-1} : 3331 (OH), 1796 (γ -lactone)。¹HNMR (90 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.37 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s,

Me), 1.50 (3H, s, Me), 2.63 (1H, brs, OH), 3.78~4.62 (7H, m, 5 \times CH, CH₂)。EI-MS m/z (%): 273 (M⁺-Me, 28.0), 101 (58.2), 59 (39.5), 43 (100)。母液经硅胶柱色谱 (Et₂O) 又得化合物 3 0.7 g, 收率 83.2%。

2 化合物 4

化合物 3 5.76 g (20 mmol) 溶于醋酸水溶液 50 ml 中, 室温搅拌 18 h, 加甲苯 100 ml, 减压蒸出溶剂, 残物经硅胶柱色谱 (氯仿-甲醇 6:1) 得白色固体 4 4.25 g, 收率 85.7%。mp 161~162 $^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{21} = -76.8$ (c 0.175, MeOH), Rf = 0.35 (CHCl₃-MeOH 4:1)。IR (KBr) cm^{-1} : 1779 (γ -lactone C=O), 3413 (OH)。¹HNMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.19 (3H, s, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃), 3.16~3.44 (3H, m, 6-H, 7-H), 3.76 (1H, brs, 5-H), 3.85 (1H, brs, 4-H), 4.23 (1H, brs, 3-H), 4.54 (2H, brs, 2-H)。EI-MS m/z (%): 249 (MH⁺, 100), 233 (M⁺-Me, 59.5), 191 (MH⁺-Me₂C=O, 82.5), 59 (Me₂C=OH⁺, 87.0)。

3 化合物 5

化合物 4 2.48 g (10 mmol) 溶于甲醇 120 ml 中, 加入 NaIO₄ 2.25 g (10.5 mmol) 的 10 ml 水溶液, 室温搅拌 1 h, 经硅藻土过滤。取少量经快速柱色谱 (氯仿-甲醇 8:1), 得淡黄色固体。mp 93~96 $^{\circ}C$, Rf = 0.56 (氯仿-甲醇 5:1)。¹HNMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.24 (3H, s, CH₃), 1.43 (3H, s, CH₃), 3.65~3.84 (2H, m, 3-H, 4-H), 4.24 (1H, brs, 2-H), 4.46 (1H, brs, 5-H), 9.44 (1H, s, CHO)。该化合物不稳定, 在合成中滤液减压浓缩得粗醛, 真空干燥, 不经纯化直接用于格氏反应。

4 化合物 6

方法 1: 上述粗醛 (约 10 mmol) 溶于 50 ml THF 中, 冰浴冷却下, 滴加 PhMgBr 的 THF 溶液 [由金属镁 3.6 g (150 mmol), 溴苯 25.9 g (165 mmol) 在 75 ml THF 中制得], 约 0.5 h 滴加完毕, 继续搅拌 1 h, 升至室温反应 8 h。将反应混合物倒入 40 ml 冰冻的饱和 NaHCO₃ 溶

液中,抽滤,用乙酸乙酯萃取(50 ml×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂,硅胶柱色谱(乙酸乙酯—石油醚 1:1)得化合物 **6** 及其 6 位差向异构体的混合物 2.88 g。经硅胶柱色谱进一步分离(氯仿—丙酮 45:1)得化合物 **6** 0.89 g,白色固体,收率 19.8% (以化合物 **4** 计)。产物经丙酮-石油醚重结晶, mp 201~203°C, Rf=0.27(氯仿—乙醇 98:2), $[\alpha]_D^{26} = +112$ (c 0.105, EtOAc)。IR(KBr) cm^{-1} : 3454 (OH)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone- d_6) δ ppm: 0.70(3H, s, Me), 1.10(3H, s, Me), 3.23~3.25(3H, m, 4-H, 2×OH), 3.75(1H, dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 3-H), 3.87(1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 5-H), 4.01(1H, s, OH), 4.57(1H, d, J = 7.9 Hz, 2-H), 4.73(1H, d, J = 7.8 Hz, 6-H), 7.12~7.44(13H, m, Ph), 7.74~7.76(2H, m, Ph)。EI-MS m/z (%): 249 (M^+ -Ph₂COH-H₂O, 5.6), 183 (Ph₂COH⁺, 100), 105 (PhCO⁺, 55.6), 77 (Ph⁺, 28.8), 59 (Me₂C = OH⁺, 15.6), 元素分析 C₂₇H₃₀O₆, 计算值%: C 71.98, H 6.71; 实测值%: C 71.87, H 6.84。6 位差向异构体 1.83 g,白色固体,收率 40.6% (以化合物 **4** 计)。产物经丙酮-石油醚重结晶, mp 165~167°C, Rf=0.29(氯仿—甲醇 98:2), $[\alpha]_D^{26} = +123$ (c 0.114, EtOAc)。IR(KBr) cm^{-1} : 3475 (OH)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone- d_6) δ ppm: 0.84(3H, s, Me), 1.26(3H, s, Me), 3.23~3.25(4H, m, 4-H, 3×OH), 3.68(1H, dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 5-H), 3.75(1H, dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 3-H), 4.46(1H, d, J = 7.9 Hz, 2-H), 4.81(1H, d, J = 8.1 Hz, 6-H), 7.11~7.43(13H, m, Ph), 7.69~7.71(2H, m, Ph)。EI-MS m/z (%): 249 (M^+ -Ph₂COH-H₂O, 3.4), 183 (Ph₂COH⁺, 100), 105 (PhCO⁺, 53.4), 77 (Ph⁺, 26.4), 59 (Me₂C = OH⁺, 16.7)。元素分析 C₂₇H₃₀O₆, 计算值%: C 71.98, H 6.71; 实测值%: C 71.73, H 6.91。

方法 2: 在 -15°C, 将 Ti(OCHMe₂)₄ 42.7 g(150 mmol)滴加到 PhMgBr 的 THF 溶液中

[由金属镁 3.6 g(150 mmol), 溴苯 25.9 g(165 mmol)在 80 ml THF 中制得], 约 1 h 滴加完毕, 继续搅拌 1 h, 滴加上述粗醛(约 10 mmol)的 THF 溶液 50 ml, 约需 0.5 h 加完, 于冰浴中搅拌 1 h, 升至室温反应 12 h。将反应混合物倒入 35 g 氟化铵的 150 ml 冰水中, 抽滤, 滤饼用 50 ml 乙酸乙酯洗涤, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯萃取(50 ml×2), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂, 经硅胶柱色谱(乙酸乙酯—石油醚 1:1), 得化合物 **5** 及其 6 位差向异构体的混合物 2.68 g。用硅胶柱色谱进一步分离(氯仿—丙酮 45:1)得化合物 **5** 1.71 g, 收率 38% (以化合物 **4** 计); 6 位差向异构体 0.76 g, 收率 17% (以化合物 **4** 计)。

5 化合物 7

化合物 **6** 450 mg(1 mmol)溶于甲醇 50 ml 中, 加入 NaIO₄ 428 mg(2 mmol)的水溶液 8 ml, 室温搅拌 17 h, TLC 检测原料消失, 经硅藻土过滤, 减压蒸除溶剂得淡黄色浆状物。取少量进行快速硅胶柱色谱(乙酸乙酯—石油醚 2:1), 得无色浆状物。Rf = 0.38(乙酸乙酯—石油醚 2:1)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone- d_6) δ ppm: 1.33(3H, s, Me), 1.36(3H, s, Me), 3.96~4.06(2H, m, 3-H, 4-H), 4.77~4.82(2H, m, 2-H, 5-H), 7.23~7.43(5H, m, Ph), 9.55(1H, brs, CHO)。化合物 **7** 不稳定, 在具体合成中不再纯化, 直接用于 Wittig 反应。

6 化合物 8

上述粗醛(约 1 mmol)溶于无水甲醇 10 ml 中, 冷至 -15°C, 加入 Ph₃P = CHCO₂Et 468 mg(2 mmol), 搅拌 3 h, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱色谱(乙醚—石油醚 1:1), 得白色固体 **8** 272 mg, 收率 81% (以化合物 **6** 计)。产物经乙醚-石油醚重结晶, mp 122~124°C, Rf = 0.32(乙醚—石油醚 2:1), $[\alpha]_D^{16} = +63$ (c 0.073, CHCl₃)。IR(KBr) cm^{-1} : 3395 (OH), 1711 (α , β -unsaturated ester C = O)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24(3H, t, J = 7.1 Hz, Me), 1.43(3H, s, Me), 1.46(3H, s, Me), 3.86(1H, brs, 5-H), 3.98(1H, dd, J = 1.2, 6.3 Hz, 6-H),

4.12(2H, q, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 4.88(1H, d, $J = 6.3$ Hz, 7-H), 5.47(1H, dt, $J = 7.1, 2.8, 1.4$ Hz, 4-H), 5.90(1H, dd, $J = 11.8, 1.4$ Hz, 2-H), 6.30(1H, dd, $J = 11.8, 7.1$ Hz, 3-H), 7.30~7.42(5H, m, Ph)。EI-MS m/z (%): 321($\text{M}^+ - \text{Me}$, 8.5), 131(52.0), 112(78.8), 105(49.5), 97(100), 59(97.5)。元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6$, 计算值%: C 64.27, H 7.19; 实测值%: C 64.04, H 7.21。

7 化合物 9

化合物 8 168 mg (0.5 mmol) 溶于含 0.05% DBU 的 THF 40 ml 中, 于 60~70°C 反应 24 h, 蒸除溶剂, 硅胶柱色谱(乙酸乙酯—石油醚 1:1)得白色固体 9 122 mg, 收率 84.1%。产物经乙酸乙酯-石油醚重结晶, mp 189~190°C。 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +101$ (c 0.081, CHCl_3)。Rf = 0.25(乙醚—石油醚 3:1)。IR(KBr) cm^{-1} : 3396(OH), 1695(α, β -unsaturated δ -lactone C=O)。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35(6H, s, CH_3), 4.05(1H, dd, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 6-H), 4.34(1H, dd, $J = 1.8, 6.1$ Hz, 4-H), 4.48(1H, brs, 5-H), 5.07(1H, d, $J = 8.4$ Hz, 7-H), 6.25(1H, d, $J = 9.6$ Hz, 2-H), 6.89(1H, dd, $J = 6.1, 9.6$ Hz, 3-H), 7.29~7.44(5H, m, Ph)。EI-MS m/z (%): 275($\text{M}^+ - \text{Me}$, 11.4), 184(31.2), 126(62.5), 107(49.5), 97(100), 59(51.0), 43(42.5)。元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 计算值%: C 66.19, H 6.25; 实测值%: C 66.07, H 6.34。

8 化合物 10

方法 1: 化合物 9 136 mg (0.468 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 40 ml 中, 依次加入三乙胺 5 ml, 催化量 DMAP 及肉桂酰氯 156 mg (0.936 mmol), 室温搅拌 24 h。反应物经硅藻土过滤, 蒸除溶剂, 硅胶柱色谱(乙酸乙酯—石油醚 2:3)得白色固体 10 171 mg, 收率 87%。产物经氯仿-石油醚重结晶, mp 241~242°C。Rf = 0.45(乙酸乙酯—石油醚 1:1)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +102$ (c 0.089, EtOAc)。IR(KBr) cm^{-1} : 1742(C=O), 1702

(α, β -unsaturated δ -lactone C=O)。 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.33(3H, s, Me), 1.37(3H, s, Me), 4.00~4.35(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 6.16(1H, d, $J = 9.1$ Hz, 7-H), 6.25(1H, d, $J = 9.6$ Hz, 2-H), 6.42(1H, d, $J = 15.9$ Hz, 2'-H), 6.88(1H, dd, $J = 5.8, 9.6$ Hz, 3-H), 7.26~7.51(10H, m, Ph), 7.69(1H, d, $J = 15.9$ Hz, 3'-H)。EI-MS m/z (%): 405($\text{M}^+ - \text{Me}$, 4.7), 131($\text{PhCH} = \text{CHCO}^+$, 100), 97(13.7), 59(7.2)。元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_6$, 计算值%: C 71.41, H 5.75; 实测值%: C 71.70, H 5.64。

方法 2: 化合物 9 87 mg (0.3 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 25 ml 中, 依次加入肉桂酸 444 mg (3 mmol), DCC 639 mg (3.1 mmol) 及催化量 DMAP, 室温搅拌 8 h。后处理同方法 1, 收率 82.5%。同法合成了化合物 $\text{I}_1 \sim \text{I}_3$ 。

9 哥纳香醇甲(1)

化合物 10 168 mg (0.4 mmol) 溶于 75% HOAc 溶液 10 ml 中, 于 80~90°C 反应 4 h, 加入甲苯 20 ml, 减压蒸除溶剂, 硅胶柱色谱(乙酸乙酯—石油醚 1:1)得白色固体 1 126 mg, 收率 82.9%。产物经乙酸乙酯-石油醚重结晶, mp 178~180°C(天然产物 176~178°C^[2]), 混熔不下降。Rf = 0.23(乙酸乙酯—石油醚 1:1)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +98.7$ (c 0.200, CHCl_3), 天然产物 $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +97.6$ (c 0.085, CHCl_3)^[2]。IR(KBr) cm^{-1} : 3433(OH), 1709(C=O)。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.40(1H, dd, $J = 3.6, 1.9$ Hz, 5-H), 4.45(1H, brs, 4-H), 4.55(1H, dd, $J = 3.6, 6.5$ Hz, 6-H), 6.11(1H, d, $J = 9.7$ Hz, 2-H), 6.13(1H, d, $J = 6.5$ Hz, 7-H), 6.45(1H, d, $J = 15.9$ Hz, 2'-H), 6.98(1H, dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 3-H), 7.33~7.57(10H, m, Ph), 7.71(1H, d, $J = 15.9, 3'$ -H)。EI-MS m/z (%): 363($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2.0), 131($\text{PhCH} = \text{CHCO}^+$, 100), 97(4.4), 77(Ph^+ , 17.5)。元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6$, 计算值%: C 69.46, H 5.30; 实测值%: C 69.21, H 5.43。同法合成了化合物 $\text{II}_1 \sim \text{II}_3$ 。

参 考 文 献

- 1 于德泉, 陈若云, 徐承熊, 等. 番荔枝科植物抗癌有效成分研究. 中国医学科学院、中国协和医科大学年会学术论文集, 1996: 260
- 2 陈若云, 于德泉, 马林, 等. 海南哥纳香抗癌有效成分研究. 药学学报, 1998, **33**: 453
- 3 Shing TKM, Tsui HC, Zhou ZH, *et al.* Stereoselective synthesis of 2, 4: 5, 6-Di-*O*-isopropylidene-1-*C*-phenyl-*D*-glycero-*D*-ido-hexitol and 2, 4: 5, 6-Di-*O*-isopropylidene-1-*C*-phenyl-*D*-glycero-*D*-gulo-hexitol. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1992, **6**: 885
- 4 Brimacombe JS, Tucker LCN. Reaction of *D*-glycero-*D*-gulo-heptono- γ -lactone with acetone. *Carbohydr Res*, 1996, **2**: 341
- 5 Reetz MT, Steinbach R, Westermann J, *et al.* Stereoselective addition of organotitanium reagents. *Chem Ber*, 1985, **118**: 1441
- 6 Valverde S, Martin LM, Herradon B, *et al.* The reaction of carbohydrate-derived alkoxyaldehydes with methoxycarbonylmethylenetriphenyl phosphorane: stereoselective synthesis of β -unsaturated esters. *Tetrahedron*, 1987, **43**: 1895

STUDIES ON THE SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITIES OF HOWIINOL A AND ITS ANALOGUES

Sun Shaoyi(Sun SY) and Yu Dequan(Yu DQ)

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050*)

ABSTRACT Howiinol A(**1**), one of the active antitumor constituents from the root and stem bark of *Goniothamus howii* Meer. (Annonaceae) has been synthesized in nine steps from α -*D*-glucoheptonic γ -lactone with an overall yield of 13.3%. It shows that all data of the synthetic product are identical to those of the natural howiinol A, thus the absolute configuration of natural howiinol A is further confirmed as **1**. In the search for new antitumor compounds with high potency, 26 analogues have been synthesized. In pharmacological tests most of them showed antitumor activities *in vitro*, some of them are significant.

KEY WORDS Howiinol A; Antitumor agents; Asymmetric synthesis