

植物抗癌成份美登素的全合成

白 东 鲁

(上海药物研究所)

用途和作用原理

美登素 (Maytansine, **1**) 是卫矛科美登木属植物美登木中的微量抗癌活性成份, 在植物体中的含量仅为 0.2ppm 左右。药理试验表明在很小剂量时, 它对 KB 细胞和多种动物实验肿瘤, 包括小鼠白血病 P388、L1210、路易士肺癌、小鼠肉瘤 180、小鼠黑色素瘤 B16 及大鼠沃克氏肉瘤, 均有显著的抑制作用, 而且用药安全度大。临床试用于肺癌、乳房癌、头颈部肿瘤、软组织肉瘤、淋巴瘤和恶性黑色素瘤等均有一定疗效, 但同时存在明显的毒性。

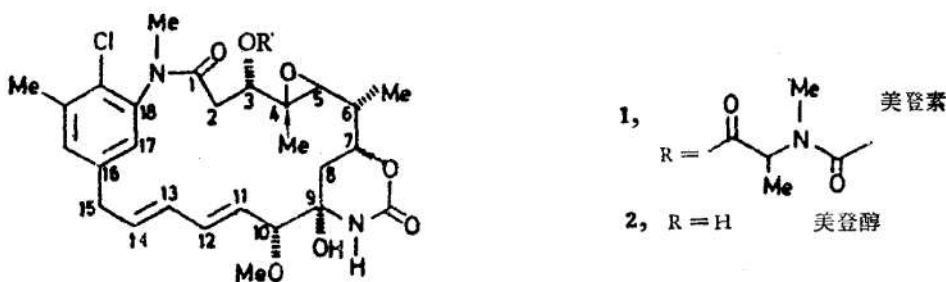


图 1 美登醇和美登素的结构示意图

美登素系含 34 个碳原子, 包括 8 个手性碳原子和 2 个双键的 19 员柄型大环内酰胺。去除 3 位氨基酸侧链的羟基化合物称为美登醇 (Maytansinol, **2**, 图 1)。对此类化合物结构与活性关系的研究, 证明 C 3 位的酯侧链和 C9 位的羟基是保持美登素最佳抗癌活性的必要官能团。由于美登素特异的生物活性和复杂的化学结构, 近十余年来对它的人工全合成研究引起了世界各国有有机合成化学家的广泛兴趣和高度重视, 是一项在国际上被誉为“自然界对有机化学家智慧和技巧的挑战”的高难度课题。此项研究不但对发展精细有机合成化学, 而且对寻找抗癌新药, 以及从分子水平阐明药物作用原理都有重要意义。

技术难度及国外研究简况

在 60 年代, 有机化学家对象美登素这类含多个手性中心的天然大环内酯和内酰胺化合物的人工全合成几乎束手无策。只是近十余年随着各种大环化合物闭环方法的进展, 各种不同

性能保护基的应用,多种区域选择性、主体选择性试剂和崭新的金属有机试剂的发现,以及不对称合成的迅速发展和微量合成、微量分离鉴定技术的日益完善等多种复杂的有机研究和合成技术的发展,才使有机化学家有可能着手解决此类有机合成化学难题。从1974到1985年间,世界上至少有15个实验室先后从事过美登素全合成或其各种片段的制备的研究,然而,目前国际上只有美国和日本的三个著名实验室取得了不同程度的成功。1980年美国科罗拉多州立大学 Meyers 组首先合成了消旋美登醇。同年,哈佛大学 Corey 组完成了天然美登素的全合成。1984年日本名古屋大学矶部稔组也报道了光学纯美登醇的全合成。

工 作 与 评 价

中国科学院上海药物研究所从1976年开始进行美登素全合成的研究,两年后列入中国科学院重点课题。同年完成了 C1—C8 和 C9—N 两大片段的合成,获得中国科学院重大成果奖。在此基础上,该所又于1983年完成了美登醇的全合成。由于在制备开环直链前体中先将 C10—N 与 C3—C9 两片段在 C9 与 C10 间成键,然后 C1—C2 片段再与 C3 连接,反应中在 C10 和 C3 处形成的共四个差向异构体均未经分离,最后所得的美登醇系四个异构体的混合物。经高效液相色谱法纯化,所得主要组份的高效液相色谱、紫外、红外光谱、质谱和核磁共振谱均与天然美登醇一致。又由于所得样品量太少未能测定旋光度,因此合成品的光学纯度需进一步验证。为了最终获得光学纯的美登素,科研人员继续奋战,重新设计开环前体的合成路线,采用主体选择性反应控制手性碳原子构型,或者先分离出非镜像异构体,分别测定其构型后,再将非所需的异构体转化成所需的异构体。1985年5月,结束了合成的全过程。经全面测量检查,所得样品的高效液相色谱、比旋光度、紫外、红外、圆二色散谱、质谱及核磁共振谱均与天然美登素一致。动物抗癌活性也相同。历时9年的美登素全人工合成工作终于胜利完成。

美登素是构型复杂的有机大分子,对它的全合成路线的设计必须考虑以下多种因素:(一)各片段的划分、制备及其相互连接,并要尽量采用收敛性的合成路线。(二)利用含手性碳原子的原料,或经由环开裂、非环系的主体选择性反应和大环的构象效应控制各手性碳原子的构型。(三)高产率的大环闭环方法。(四)各种保护基团的配合使用。上海药物所的工作与国外工作相比,在设计路线、分片方式及各片的合成方法方面均具有各自的特色。该所在研究合成中采用了5种保护基团,利用了 Wittig-Horner 反应,可一步引入美登素的某些结构片段,还改进了前人的合成方法,缩短了步骤,并提高了产率。具体说来,有以下几个方面的特点:第一,全合成的总体设计路线较短,更具有收敛性,整个美登素分子被切成 C1—C4(**3**)、C5—C9(**4**)、C10—C13(**5**) 和 C14—N(**6**) 四个片段(图2)。C1—C4 片段是一次引入,而国外均分成两次连接。第二,将向山光昭制备直链酰胺的方法,发展成一个通过酰胺键形成大环内酰胺的新方法,产率相当高。第三,人工合成品的各种物理化学、光谱和生物试验数据齐全。第四,手性中心均加以主体控制,合成产物是光学纯的。

美登素结构复杂,合成难度很高。在对它的合成研究过程中,科技工作者们根据构象分析和反应的选择,使反应一步步按预期方向进行,分子中的手性也得以完全保存,并发展微量操作技术。它的人工全合成成功,标志着我国对结构复杂的天然产物的精细有机合成研究已达

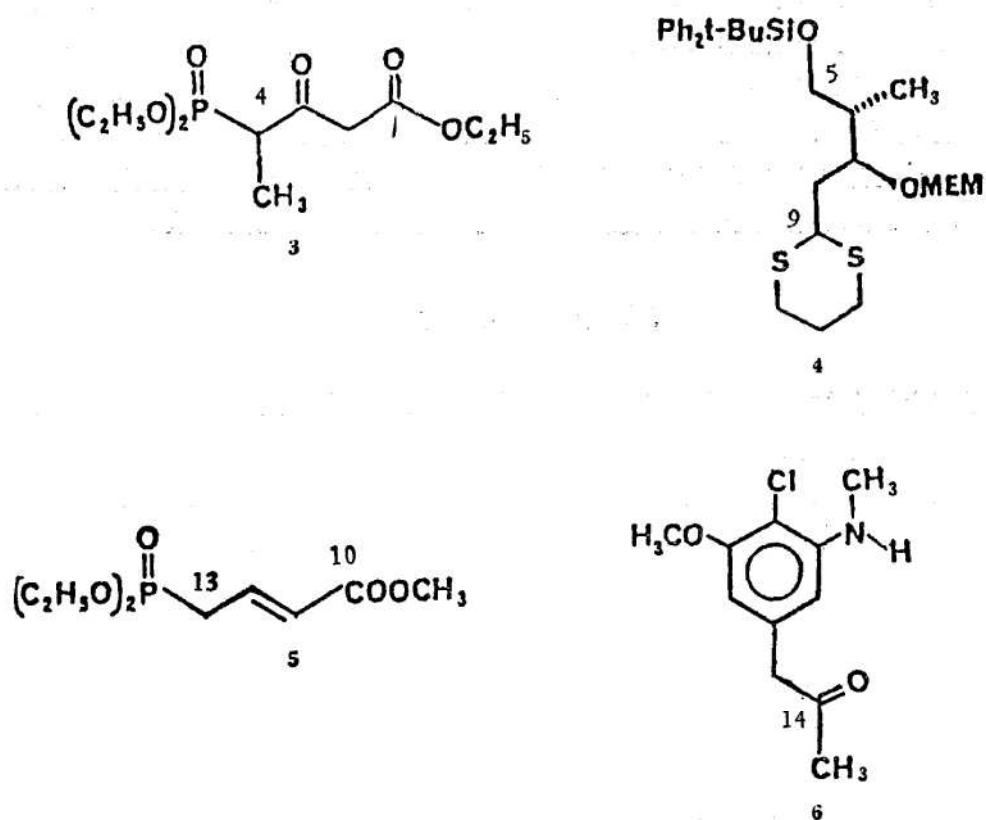


图2 美登素分子合成中被切成的四个片段

到 80 年代的国际先进水平。国际著名有机化学家、诺贝尔奖金获得者 Barton 教授在 1985 年参加由国际纯粹与应用化学联合会和中国化学会召开的国际药用天然产物有机化学讨论会上,听取了此项工作报告后,曾作了高度评价。1986 年 4 月由国内 9 名有机化学家,其中包括 4 名学部委员组成的专家评审组对此项成果进行了院级鉴定。专家们一致认为此项工作虽比国外晚了几年,但具有自己的特色,在合成路线设计和合成艺术上均显示了很高的水平,是一项出色的科研成果。