

溴代胡椒环衍生物的合成

冯秀娥, 赵万一, 班树荣, 李青山

(山西医科大学药学院, 山西太原 030001)

摘要:以胡椒酸为起始原料,经酯化、硝化、还原、溴代、重氮化、Sandmeyer反应、酯的还原、脱水等多步反应得到5种新胡椒环衍生物,所得化合物经ESI-MS、¹H-NMR等测试技术进行了结构表征。

关键词:胡椒环;衍生物;胡椒酸;合成

中图分类号:O625.2

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2010)11-0061-03

Synthesis of bromination derivatives of 1,3-benzodioxole

FENG Xiu-e, ZHAO Wan-yi, BAN Shu-rong, LI Qing-shan

(School of Pharmaceutical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Five new derivatives of 1,3-benzodioxole are synthesized with piperonylic acid as raw material via multistep reactions including esterification, nitration, reduction, bromination, diazotization, Sandmeyer reaction, reduction of ester, dehydration. The structures of all products are identified by ¹H-NMR, ESI-MS spectra.

Key words: 1,3-benzodioxole; derivative; piperonylic acid; synthesis

胡椒环是依托泊苷、鬼臼毒素等天然抗癌化合物的必需结构,若将鬼臼毒素及其类似物的亚甲二氧基相应位置替换为甲氧基或羟基,则意外地降低了抗肿瘤活性^[1-2]。胡椒环结构单元与抗肿瘤活性密切相关,其衍生物对人类结肠癌细胞和有多重耐药性的鼻咽癌细胞均有很好的细胞毒活性^[1,3-4],其体内药效也显示了极好的肿瘤抑制活性^[1]。为了适应新药开发和药效学研究的需要,笔者以胡椒酸为起始原料,合成了5种新胡椒环衍生物(6,7a,7b,9,10)。

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

胡椒酸, Sigma-Aldrich 公司;其他试剂均为国产分析纯或化学纯。DRX300 型超导核磁共振仪;美国 Waters 公司 2690-ZMD 型液质联用仪。

1.2 实验步骤

溴代胡椒环衍生物的合成路线见图1。

1.2.1 胡椒酸甲酯(1)的合成^[5]

18.5 g (111 mmol) 胡椒酸加入 150 mL 无水甲醇中,温热溶解,缓慢滴加 15 mL 浓 H₂SO₄, 70℃ 下回流, TLC 监测反应进程。反应 5 h 后,减压浓缩,加入适量质量分数 5% 的 NaOH 水溶液,析出大量白色固体,抽滤,依次用适量质量分数 5% 的 NaOH 水溶液、蒸馏水洗涤。用甲醇重结晶得到白色固体

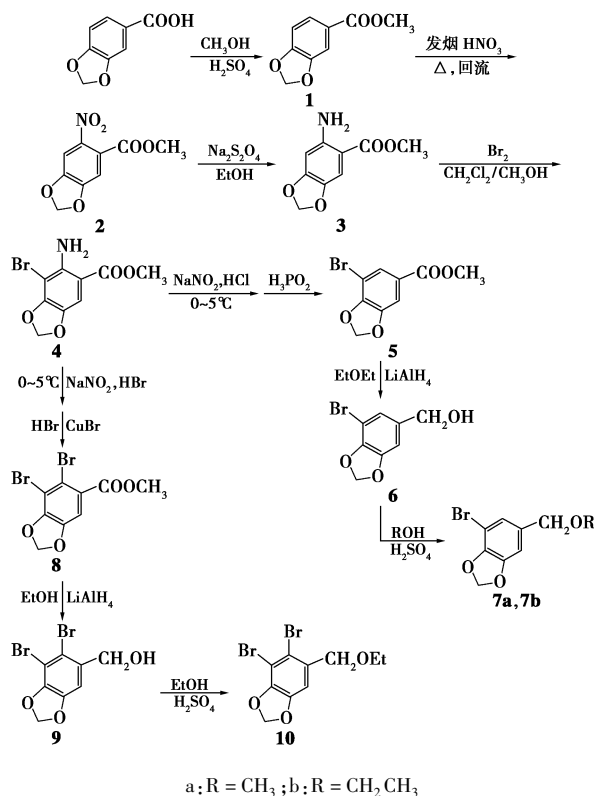


图1 溴代胡椒环衍生物的合成路线

即为化合物(1) 18.0 g, 收率 90%, 熔点 55 ~ 56℃ (文献[6]: 52 ~ 54℃)。¹H-NMR (CDCl₃), δ: 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.47 (s, 1H); 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 6.05 (s, 2H, CH₂); 3.89 (s, 3H, CH₃)。

收稿日期:2010-07-01

基金项目:国家“863”计划资助项目(2006AA09Z446);山西省回国留学人员科研项目(2008-51);山西省高等学校科技项目(200811011)

作者简介:冯秀娥(1970-),女,博士生,xiuefeng@163.com;李青山(1965-),男,教授,博士生导师,主要从事药物设计与合成的研究,通讯联系人,0351-4690322, qingshanl@yahoo.com。

ESI-MS, m/z : 181.0 $[M + H]^+$, 203.0 $[M + Na]^+$ 。

1.2.2 6-硝基胡椒酸甲酯(2)的合成^[6-7]

23.4 g (130 mmol) 化合物(1)加入150 mL 冰醋酸中, 搅拌溶解, 室温滴加50 mL 发烟硝酸, 滴毕, 油浴下70℃反应, TLC 监测反应进程, 2 h 反应完全。减压浓缩, 加入质量分数5% NaOH 水溶液调节至pH为7, 析出大量白色固体, 抽滤, 适量蒸馏水洗涤, 得到白色针状结晶即为化合物(2) 27.8 g, 收率95%, 熔点104~106℃(文献[6]: 102~104℃)。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 7.40(s, 1H); 7.05(s, 1H); 6.19(s, 2H); 3.90(s, 3H)。ESI-MS, m/z : 226.3 $[M + H]^+$, 248.4 $[M + Na]^+$ 。

1.2.3 6-氨基胡椒酸甲酯(3)的合成^[6-9]

22.5 g (100 mmol) 化合物(2)加入300 mL 无水乙醇中, 室温搅拌至全溶, 加入60 g 保险粉, 充分搅拌, 80℃下回流反应, TLC 监测反应进程, 20 h 反应完全。趁热过滤, 依次用无水乙醇、二氯甲烷洗涤滤饼, 滤液减压浓缩, 加入适量蒸馏水, 析出大量白色固体, 抽滤, 得到白色针状结晶即为化合物(3) 17.4 g, 收率89%, 熔点108~110℃(文献[6]: 108℃)。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 7.25(s, 1H); 6.17(s, 1H); 5.90(s, 2H); 5.80(brs, 2H); 3.83(s, 3H, CH₃)。ESI-MS, m/z : 196.1 $[M + H]^+$, 218.0 $[M + Na]^+$ 。

1.2.4 5-溴-6-氨基胡椒酸甲酯(4)的合成^[6-7,10]

5.00 g (26.0 mmol) 化合物(3)加入50 mL CH₂Cl₂/CH₃OH 体积比为1:1的混合溶剂中, 加少许NaHCO₃ 固体, 持续搅拌, 加入1.6 mL 液溴, 室温磁力搅拌, TLC 监测反应进程, 2 h 原料反应完毕, 加入适量Na₂CO₃, 有气泡冒出, 持续搅拌30 min, 抽滤, 滤液旋蒸去除溶剂, 再加CH₂Cl₂ 溶解, 依次用等体积饱和NaHSO₃ 水溶液、质量分数1% NaOH 水溶液、蒸馏水洗涤, 无水Na₂SO₄ 干燥, 旋蒸去除溶剂, 得白色固体即为化合物(4) 6.00 g, 收率85%, 熔点155~157℃(文献[6]: 153~154℃)。化合物(4)重氮化后, 加入 α -萘酚呈红色。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 7.31(s, 1H); 6.01(s, 2H); 3.86(s, 3H, CH₃)。ESI-MS, m/z : 274.2 $[M + H]^+$ 。

1.2.5 5-溴胡椒酸甲酯(5)的合成^[6-7,11]

5.00 g (18.0 mmol) 化合物(4)溶于20 mL 浓盐酸, 冰盐浴冷却至0~5℃, 充分振摇, 配制1.40 g (20.0 mmol) NaNO₂ 与10 mL H₂O 的溶液, 缓慢滴加到反应液中, 控制温度在0~5℃, 滴毕刚好使淀粉碘化钾试纸变蓝, 加几粒尿素, 冰浴放置20 min, 加入次磷酸50 mL, 持续搅拌15 min, 析出大量絮状

白色固体, 抽滤, 依次用适量质量分数1% NaOH 水溶液、蒸馏水洗涤, 得淡黄色固体即为化合物(5) 4.50 g, 收率95%, 熔点97~99℃(文献[6]: 101.5℃)。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 7.77(d, $J = 1.5$ Hz, 1H); 7.38(d, $J = 1.5$ Hz, 1H); 6.10(s, 2H, CH₂); 3.86(s, 3H, CH₃)。ESI-MS, m/z : 259.0 $[M + H]^+$ 。

1.2.6 3-溴-4,5-二氧亚甲基苄醇(6)的合成^[12]

250 mg (0.97 mmol) 化合物(5)溶于25 mL 无水乙醚, 冰盐浴冷却, 缓慢依次分批加入100 mg AlCl₃ 及200 mg LiAlH₄, 加毕撤去冰浴, 室温磁力搅拌约3 h, 将反应液缓缓倒入50 mL 饱和硫酸钠水溶液中, 抽滤, 滤液中分取油相, 无水硫酸钠干燥, 旋蒸去除溶剂, 得到白色针状结晶即为化合物(6) 207 mg, 收率93%, 熔点127~128℃。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 6.94(s, 1H); 6.76(s, 1H); 6.00(s, 2H); 4.55(s, 2H); 3.67(s, 1H, OH)。¹³C-NMR(DMSO-*d*₆, 75 MHz), δ : 148.33, 144.61, 139.00, 122.54, 106.87, 101.88, 99.74, 62.58。ESI-MS, m/z : 230.9 $[M + H]^+$ 。

1.2.7 3-溴-4,5-二氧亚甲基苄基烷基醚(7a~b)的合成

200 mg (0.87 mmol) 化合物(6)溶于20 mL 无水甲醇, 缓慢加入0.5 mL 浓硫酸, 70℃下回流过夜, TLC 监测反应进程, 至原料反应完全, 旋蒸去除溶剂, 再加适量CH₂Cl₂, 蒸馏水洗涤, 无水硫酸钠干燥, $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯}) = 9:1$ 为洗脱剂, 硅胶柱层析分离, 得无色油状物(7a) 127 mg, 收率60%。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 6.71(s, 1H); 6.70(s, 1H); 5.97(s, 2H); 4.27(s, 2H); 3.30(s, 3H)。ESI-MS, m/z : 244.8 $[M + H]^+$ 。

以类似方法, 无水乙醇为溶剂, 得无色油状物(7b), 收率54%。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 6.76(s, 1H); 6.75(s, 1H); 6.00(s, 2H); 4.38(s, 2H); 3.50(q, 2H); 1.21(t, 3H)。ESI-MS, m/z : 281.2 $[M + Na]^+$ 。

1.2.8 5,6-二溴胡椒酸甲酯(8)的合成

100 mg (0.36 mmol) 化合物(4)溶于1.5 mL 氢溴酸, 冰盐浴冷却至0~5℃, 充分振摇, 配制27.3 mg NaNO₂ 与2 mL H₂O 的溶液, 缓慢滴加到反应液中, 控制温度在0~5℃, 滴毕刚好使淀粉碘化钾试纸变蓝, 放置20 min。91 mg CuBr 溶于1 mL 氢溴酸, 冰浴冷却至0~5℃。

将重氮盐溶液迅速倒入CuBr/HBr 溶液, 放置30 min, 加热至80℃振摇20 min, 加入适量蒸馏水, 析出大量黄色絮状固体, 室温放置过夜, 过滤, 依次

用质量分数1% NaOH 溶液、蒸馏水洗涤,得白色针状结晶即为化合物(8) 107 mg, 收率 87%, 熔点 155 ~ 157°C。¹H-NMR (CDCl₃), δ: 7.18 (s, 1H); 6.11 (s, 2H); 3.88 (s, 3H)。ESI-MS, *m/z*: 339.3 [M + H]⁺。

1.2.9 2,3-二溴-4,5-二氧亚甲基苜醇(9)的合成

以类似化合物(6)的方法得无色黏稠物即化合物(9), 收率 85%。¹H-NMR (CDCl₃), δ: 6.98 (s, 1H); 6.05 (s, 2H); 4.66 (s, 2H); 3.67 (s, 1H, OH)。ESI-MS, *m/z*: 311.1 [M + H]⁺。

1.2.10 2,3-二溴-4,5-二氧亚甲基苜基乙基醚(10)的合成

以类似化合物(7)的方法得无色油状物即化合物(10), 收率 45%。¹H-NMR (CDCl₃), δ: 6.96 (s, 1H); 5.99 (s, 2H); 4.44 (s, 2H); 3.54 (q, 2H); 1.23 (t, 3H)。ESI-MS, *m/z*: 339.2 [M + H]⁺。

2 结果与讨论

化合物(1)硝化时,通过控制反应时间,所得产物单一,分析结果与文献一致,不存在同分异构体。合成化合物(3)时,文献采用钨碳还原,还原能力强,但需要高压反应釜,通氢气,成本高,危险性大,不适合大量使用。笔者尝试过铁粉、锌粉、钨碳、保险粉作为还原剂,用铁粉还原时需要将铁粉预蚀,生成较多铁泥,后处理困难;锌粉的还原能力较铁粉强,1 h 即可反应完全,但存在与目标产物极性相近的副产物,难以纯化;保险粉还原需 20 h,反应时间较长,但产物单一,性状好、后处理简单。合成化合物(4)时,文献采用的溶剂为氯仿,毒性大,笔者尝试过冰醋酸、甲醇、乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、二氯甲烷/甲醇为溶剂,用冰醋酸、甲醇、乙醇作为溶剂,均未得到目标产物,用二氯甲烷或乙酸乙酯为溶剂时,反应过程中生成大量固体,延长了反应时间,反应不完全;而以二氯甲烷/甲醇为溶剂,原料化合物(3)与液溴的摩尔比为 1:1.2 时,反应迅速,产物单一,收率高,分析结果与文献一致。去氨基还原合成化合物(5)时,若采用乙醇为溶剂,存在副产物,难以纯化,而在次磷酸存在下,产物单一,操作简单,易于控制,收率高,产物性状好。合成化合物(7a)、化

合物(7b)和化合物(10)时,反应时间长,收率低,还有待于优化实验方案。

3 结语

本文中以胡椒酸为原料合成了 5 种新胡椒环衍生物(6,7a ~ b,9,10)。实验所设计的全合成路线最大的特点是每步反应都有很好的选择性,只要控制好原料配比和反应温度,基本上没有副产物,而且所用试剂均为常规试剂,价廉易得,操作简单易于控制,后处理方便快捷,适合大量制备目标产物,为设计合成新型的胡椒环衍生物奠定了很好的基础。

参考文献

- [1] Moreira D R de M, Leite A C L, Ferreira P M P. Synthesis and anti-tumour evaluation of peptidyl-like derivatives containing the 1,3-benzodioxole system[J]. *Eur J Med Chem*, 2007, 42, 351 - 357.
- [2] Since M, Terme T, Vanelle P. Original TDAE strategy using α -halo-carbonyl derivatives[J]. *Tetrahedron*, 2009, 65, 6128 - 6134.
- [3] Micale N, Zappala M, Grasso S. Synthesis and cytotoxic activity of 1,3-benzodioxole derivatives; Note II [J]. *II Farmaco*, 2003, 58, 351 - 355.
- [4] Micale N, Zappala M, Grasso S. Synthesis and antitumor activity of 1,3-benzodioxole derivatives [J]. *II Farmaco*, 2002, 57, 853 - 859.
- [5] 郭瑞云, 何娟, 常俊标, 等. 6,6'-二甲氧基-4,5,4',5'-二亚甲基二氧基-2,2'-联苯二甲酸二甲酯及其衍生物的合成研究[J]. *高等学校化学学报*, 2001, 22(12): 2018 - 2021.
- [6] Tomita M, Ishii H. Synthesis of methylenedioxydiphenyl ether dicarboxylic acids[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1956, 76(6): 634 - 637.
- [7] Kondo H. Methyl 5-bromopiperonylate from methyl piperonylate: *Jpn*, 26007220 [P]. 1951 - 11 - 20.
- [8] 朱洪, 黄文忠, 浦家齐. 邻硝基苯胺还原环一步法合成苯并咪唑类化合物[J]. *上海大学学报: 自然科学版*, 2007, 13(1): 77 - 81.
- [9] Berryman K A, Bunker A M, Doherty A M, et al. Benzothiazine dioxides as endothelin antagonists; US, 5599811 [P]. 1997 - 02 - 04.
- [10] Macor J E, Wythes M J. Indole Derivatives; US, 5545644 [P]. 1996 - 08 - 13.
- [11] Kornblum B N, Kelley A E, Cooper G D. The chemistry of diazo compounds; III. The reduction of diazonium salts by phosphorous acids[J]. *J Am Chem Soc*, 1952, 74: 3074 - 3076.
- [12] Takeuchi T, Matsuhashi M, Nakata T. Total synthesis of (-)-centrolbine[J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 6462 - 6465. ■