论著

文章编号:1000-5404(2008)07-0592-03

血管生成抑制剂候选物——去甲苔藓葱噻吩的设计合成

罗圣霖,覃容欣,周向东 (第三军医大学药学院药物化学教研室,重庆 400038)

摘 要:目的 设计合成血管生成抑制剂候选物——去甲苔藓葱噻吩。方法 以1,8-二羟基-9,10-蒽醌为原料,5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩为关键中间体,脱羧反应为关键步骤,经5步反应合成目标分子。结果 以10.1%的总收率合成去甲苔藓葱噻吩,其结构为MS、IR、UV、^{1}H-NMR、^{13}C-NMR和2D-NMR所证实。结论 成功地合成了去甲苔藓葱噻吩。其合成路线具有原料易得、经济高效等特点。

关键词:苔藓葱噻吩;1,8-二羟基-9,10-蒽醌;去甲苔藓葱噻吩;脱羧反应
中图法分类号:R914.2;R914.5 文献标识码:A

Design and synthesis of demethyl bryoanthrathiophene, a new potential angiogenesis inhibitor

LUO Sheng-lin, QIN Rong-xin, ZHOU Xiang-dong (Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To design and synthesize a new potential angiogenesis inhibitor, demethyl bryoanthrathiophene. Methods Target molecule-demethyl bryoanthrathiophene was synthesized in 5 steps using 1,8-dihydroxy-9,10-anthraquinone as the starting material, 5,7-dihydroxy-1-carboxyl-6-oxo-6H-anthra [1,9-bc] thiophene as the key intermediate and decarboxylization as the key step. Results The target molecule was synthesized with a total yield of 10.1% and identified by MS, IR, UV, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and 2D-NMR. Conclusion Our synthesis of demethyl bryoanthrathiophene is based on an easily-acquired starting material and accomplished with a simple synthetic route.

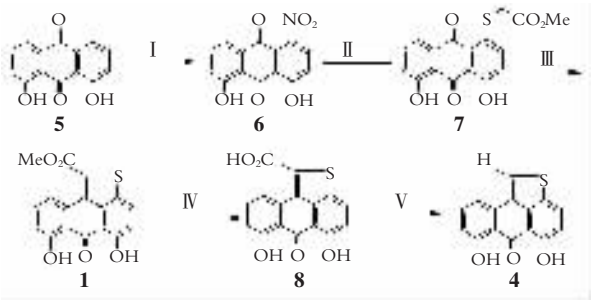
Key words: bryoanthrathiophene; 1,8-dihydroxy-9,10-anthraquinone; demethyl bryoanthrathiophene; decarboxylization

1993年,Shindo等[1]首先在苔藓虫*Dakaira subovoidea*中发现具有6H-蒽[1,9-bc]噻吩环系结构的化合物:苔藓葱噻吩-1-羧酸甲酯1(5,7-二羟基-1-甲氧酰羰基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩)和苔藓葱噻吩-1-甲醇2(5,7-二羟基-1-羟甲基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩),经波谱分析和X-ray单晶衍射确定其结构;2002年,Jeong等[2]以生物活性为导向,从其姊妹种属苔藓虫*Watersipora subtorquata*中又分离得到苔藓葱噻吩3(Bryoanthrathiophene,5,7-二羟基-1-甲基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩)和1。1、3能抑制BACE细胞增殖的血管生成,其中3的血管生成抑制活性是1的440倍。苔藓葱噻吩血管生成抑制作用的发现,使苔藓葱噻吩类化合物可望成为具有全新结构的抗肿瘤药物。为了研究苔藓葱噻吩类化合物的理化性质和构效关系,本研究以1,8-二羟基-9,10-蒽醌为原料,设计合成苔藓葱噻吩类似物——去甲苔藓葱噻吩4(demethyl bryoanthrathiophene,5,7-二羟基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩)。

1 实验步骤

所有反应以薄层层析监测,使用烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂所生产的高效薄层层析硅胶板(型号CF-254),磷钼酸显色。快速层析用烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂生产的层析硅胶(10~40 μm),层析用石油醚为60~90 ℃(AR)。四氢呋喃用前用钠丝预处理,用时在氮气保护下以钠和二苯甲酮回流至蓝色蒸出待用。熔点用上海精密科学仪器有限公司生产的WRR熔点仪测定,所有熔点未校正。所有化合物^{1}H-NMR和^{13}C-NMR由美国Varian公司生产的Mercury Plus-400核磁共振谱仪(400 MHz)测定,TMS作内标,化学位移用δ表示。质谱由HP5989A型质谱仪测定。IR由Testscan Schimadzu FTIR 8000 series测定。UV由UNICO公司生产的UV-2000测定。去甲苔藓葱噻吩的合成路线如图1所示。

基金项目:国家自然科学基金(30472078)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30472078)
作者简介:罗圣霖,男,四川省巴中市人,硕士研究生,主要从事苔藓葱噻吩及其类似物的合成方面的研究。电话:(023)68753833
通信作者:周向东,电话:(023)68753701,E-mail:zhxd@mail.tmmu.com.cn
收稿日期:2007-11-13;修回日期:2008-01-29



Ⅰ:KNO_3, HAc,回流,1 h, 20.8%;Ⅱ:$HSCH_2CO_2Me$, K_2CO_3, 55 ℃,4 h,60.9%;Ⅲ:Na, CH_3OH, 2 h 回流,86.2%;Ⅳ:KOH, CH_3CH_2OH,回流, 2 h, 98.4%;Ⅴ:DMF, 180 ℃, 0.5 h, 94.3%;**5**:1,8-二羟基-9,10-蒽醌;**6**:1,8-二羟基-4-硝基-9,10-蒽醌;**7**:1,8-二羟基-4-巯代乙酸甲酯-9,10-蒽醌;**1**:苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯;**8**:5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩;**4**:去甲苔藓蒽噻吩

图 1　去甲苔藓蒽噻吩的合成路线

1.1　1,8-二羟基-4-硝基-9,10-蒽醌 6 的合成

500 ml 圆底烧瓶中加入 6.202 g 1,8-二羟基-9,10-蒽醌 **5**(0.026 mol),4.200 g 硝酸钾(0.042 mol), 350 ml 冰醋酸,回流 1 h 后,冷至室温,加入 250 ml 冰水,有大量黄色固体析出,抽滤,冰水洗至中性,得黄色固体 4.257 g;滤液用 3 × 50 ml CH_2Cl_2 提取,合并有机相,无水 Na_2SO_4 干燥,除去溶剂得黄色固体 1.973 g;合并固体,共 6.230 g。快速柱层析(苯/正己烷, 2/1, R_f = 0.462)得黄色针状晶体 1.541 g,收率:20.8%。熔点:244.6 ~ 246.9 ℃ {文献[3]值:242 ~ 245 ℃}。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:7.395 (dd,1H, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 1.2 Hz,5-H), 7.783 (t, 1H, J = 8.0 Hz, 6-H), 7.896 (d,1H,J = 6.4 Hz,7-H),7.920 (d,1H, J = 8.0 Hz,2-H), 8.283 (d, 1H, J = 8.8 Hz, 3-H), 11.760 (s, 1H, 8-OH), 13.155 (s,1H,1-OH)。

1.2　1,8-二羟基-4-巯代乙酸甲酯-9,10-蒽醌 7 的合成

100 ml 三颈瓶中加入 0.141 g 碳酸钾(0.001 mol),真空火焰干燥,N_2 保护下,加入 15 ml 干燥的四氢呋喃,0.65 ml 巯基乙酸甲酯(0.005 mol),于 55 ℃搅拌 20 min 后,滴加含有 0.309 g 1,8-二羟基-4-硝基-9,10-蒽醌 **6**(0.001 mol)的四氢呋喃溶液 20 ml。于 55 ℃下反应 4 h,冷至室温,减压除去溶剂和残留的巯基乙酸甲酯,得黑色黏稠固体 0.664 g。快速柱层析(正己烷/乙酸乙酯,5/1, R_f = 0.324)得 0.209 g 红色针状晶体,收率 60.9%。熔点:199.7 ~ 202.5 ℃ {文献[3]值:198 ~ 202 ℃}。^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ:3.767(s,3H, 2′-OCH_3), 3.783 (s,2H,1′-CH_2), 7.292 (d, 1H,J = 8.8 Hz, 5-H), 7.325 (d, 1H,J = 9.2 Hz, 7-H), 7.715 (t,1H, J = 8.0 Hz,6-H), 7.761 (d, 1H, J = 8.8 Hz,2-H), 7.870 (d,1H, J = 8.0 Hz, 3-H), 11.991 (s, 1H,8-OH), 12.563 (s,1H,1-OH)。

1.3　苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯 1 的合成

100 ml 圆底瓶中加入 35 ml 无水甲醇,搅拌下再加入 50 mg 金属钠(2.174 mmol),待金属钠溶解后,加入 0.110 g 干燥的 1,8-二羟基-4-巯代乙酸甲酯 **7**(0.296 mmol),回流反应 2 h 后,冷至室温,用 5% 的稀盐酸调节 pH 值为中性,有大量固体析出,抽滤,用冷水洗至中性,干燥得 0.083 g 桔黄色针状晶体,收率 86.2%。熔点:233.2 ~ 237.7 ℃ {文献[3]值:233 ~ 238 ℃}。EI-MS(m/z):326 (M^+), 295 (M^+-OCH_3), 268 (M^+-CO_2Me);UV (EtOAc):λ_{max} = 450 nm;IR (KBr 压片) cm^{-1}:1 716.5 (1-COOH), 1 606.6 (6-CO);^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:4.05(s,3H,OCH_3), 7.121 (dd,1H,J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 4-H), 7.262 (d, 1H, J = 7.6 Hz, 8-H), 7.674 (t,1H,J = 8.0 Hz,3-H), 8.020 (d,1H, J = 8.8 Hz, 2-H),8.859 (dd, 1H,J_1 = 7.6 Hz,J_2 = 0.8 Hz, 9-H),12.362 (s, 1H, 7-OH), 13.131 (s, 1H, 5-OH)。^{13}C-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ:53.279 (1-OCH_3), 111.238 (6a-C), 115.137 (5a-C),118.753 (8-C), 119.420 (2-C), 120.094 (4-C), 128.668 (1-C), 129.937 (9a-C), 131.008 (9-C), 132.746 (1b-C), 134.030 (9b-C), 136.518 (3-C), 137.151 (1a-C), 163.181 (7-C), 163.269 (5-C), 163.905 (1-CO_2H), 190.732 (6-C)。

1.4　5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 8 的合成

50 ml 单颈瓶中加入 0.400 g 苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯 **1**(0.001 mol),0.321 g 氢氧化钾(0.006 mol),20 ml 95% 乙醇,回流反应 2 h 后,冷至室温,加入 5% 稀盐酸至 pH 为 2 ~ 3,有大量固体析出,抽滤,水洗至中性,干燥得 0.307 g 黄色粉末固体,收率 98.4%。粗品用冰乙酸重结晶为颗粒状晶 272 mg,收率 87.2%,熔点 > 260 ℃。EI-MS (m/z):312 (M^+), 268 (M^+-CO_2);UV(EtOAc):λ_{max} = 427 nm;IR(KBr 压片) cm^{-1}:3 436 (CO-OH);1 676 (6-CO), 1 629 (-CO_2);^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ:7.070 (d,1H, J = 8.0 Hz,4-H), 7.315 (d,1H, J = 8.8 Hz, 8-H),7.732 (t,1H, J = 8.0 Hz, 3-H), 8.377 (d, 1H, J = 8.8 Hz,2-H), 8.798 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 9-H), 12.033 (s, 1H, 7-OH), 13.084 (s, 1H, 5-OH);^{13}C-NMR (400 MHz, DMSO) δ:189.781 (6-C),163.671 (1′-COOH), 162.875 (5-C), 162.577 (7-C), 161.869 (1a-C), 136.440 (3-C), 132.615 (9b-C), 132.367 (9-C), 127.817 (1-C), 127.097 (1b-C), 119.533 (9a-C), 118.550 (5a-C), 117.738 (4-C), 117.643 (8-C),114.488 (2-C), 110.448 (6a-C)。

1.5　去甲苔藓蒽噻吩 4 的合成

50 ml 单颈瓶中加入 0.500 g 5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩 **8**(0.002 mol), 20 ml DMF,升温至 180 ℃后,反应 30 min。停止反应,冷至室温后加入 80 ml 水,有大量黄色沉淀析出,抽滤,3 × 20 ml 水洗,烘干得 0.505 g 黄色粉末固体,收率 94.3%。粗品用乙酸乙酯重结晶为针状晶体,mp:221.3 ~ 224.6 ℃;EI-MS(m/z):268 (M^+), 240 (M^+-CO);UV(EtOAc):λ_{max} = 433 nm;IR(KBr 压片) cm^{-1}:3 074.3 (OH-Ar);^{1}H-NMR(400 Hz, $CDCl_3$) δ:7.016 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 4-H), 7.162 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 8-H), 7.572 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 2-H), 7.635 (t, 1H, J = 8.0 Hz, 3-H), 8.078 (d, 1H, J = 8.0 Hz, 9-H), 8.281 (s, 1H, 1- H), 11.885 (s, 1H, 7-OH), 12.865 (s,1H, 5-OH);^{13}C-NMR (400 MHz ,$CDCl_3$) δ:111.261 (6a-C), 114.527 (2-C), 115.141 (8-C), 116.432 (4-C), 116.463 (5a-C), 127.678 (9a-C), 128.379 (1b-C), 128.497 (1-C), 131.420 (9-C), 133.778 (9b-C), 136.000 (3-C), 137.377 (1a-C), 162.400 (7-C), 163.631 (5-C), 191.589 (6-C)。

2 结果

我们以工业上廉价易得的1,8-二羟基-9,10-蒽醌5为原料,以5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩8为关键中间体,脱羧反应为关键步骤,经硝化、芳环亲核取代、分子内Aldol缩合、水解、脱羧等5步反应以10.1%的总收率成功地合成了目标分子——去甲苔藓蒽噻吩。

3 讨论

苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1的1-位为吸电子的羧酸甲酯基团,而苔藓蒽噻吩3的1-位为供电子的甲基基团。由吸电子基团转变为供电子基团,其血管生成抑制活性增加了440倍。分子结构的微小变化,引起理化性质和生物活性的变化。为探索苔藓蒽噻吩的构效关系,考查1-位氢原子对苔藓蒽噻吩血管生成抑制活性的影响,我们设计苔藓蒽噻吩类似物——去甲苔藓蒽噻吩4,以期合成并研究其血管生成抑制活性。合成路线如图1所示,即以1,8-二羟基-9,10-蒽醌5为原料,以5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩8为关键中间体,脱羧反应为关键步骤,经过硝化、芳环亲核取代、分子内Aldol缩合、水解、脱羧等5步反应合成去甲苔藓蒽噻吩4。根据合成路线,目标分子去甲苔藓蒽噻吩的合成分成两个阶段,叙述如下。

3.1 关键中间体5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩8的合成

按文献[3]方法,将原料1,8-二羟基-9,10-蒽醌5溶于醋酸中,与硝酸钾回流反应1 h,以20.8%的收率得1,8-二羟基-4-硝基-9,10-蒽醌6;用碳酸钾作碱,夺取巯基乙酸甲酯中的巯基活泼氢,生成的巯基乙酸甲酯负离子作亲核试剂,于55 ℃下与6发生芳环亲核取代反应,以60.9%的收率得1,8-二羟基-4-巯代乙酸甲酯-9,10-蒽醌7;7在甲醇钠的碱性条件下,夺去巯基乙酸甲酯的α-质子,形成碳负离子,对10-羰基进行分子内的Aldol缩合,以86.2%的收率得苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1。

在合成苔藓蒽噻吩-1-羧酸甲酯1的基础上,按文献[4],用氢氧化钠、95% 乙醇和1回流水解反应2 h,以98.4%的收率合成关键中间体5,7-二羟基-1-羧基-6-酮-6H-蒽[1,9-bc]噻吩8。熔点>260 ℃,其结构为MS、IR、UV、^{1}H-NMR、^{13}C-NMR所证实。按文献[5]方法,如用t-BuOK/$H_2$0(4:1)水解体系在室温反应24 h,则以92%的收率也得到关键中间体8。8的合成未见报道。

3.2 目标分子-去甲苔藓蒽噻吩4的合成及其结构确认

在获得关键中间体8的基础上,我们对目标分子的合成,即关键步骤脱羧反应进行探索。首先,按文献[6]方法,将8在喹啉-铜体系于240 ℃反应30 min,以80.5%的收率得目标产物去甲苔藓蒽噻吩4。为了进一步提高反应收率,根据文献[7],仅用DMF作溶剂,在高温180 ℃下,反应30 min,以94.3%的收率得到去甲苔藓蒽噻吩4。熔点:221.3~224.6 ℃;分子式:$C_{15}H_8O_3$,相对分子质量:268。ES-MS(m/z)实测值为268(M);IR中,3 074 cm^{-1}为酚羟基的强吸收峰。在UV中,λ_{max}=433 nm。在^{1}H-NMR上,共8个H,δ 12.865和11.885两个宽峰分别为5-位和7-位的酚羟基。在δ 8.281有1个H,单峰,为1-位噻吩环上的H;δ 7.572和δ 7.016为dd峰且偶合常数J_1,J_2相同,J_1=8.0 Hz为邻位偶合,J_2=1.2分别为2,4位的偶合,故分别为2-H和4-H。δ 7.162和8.076为d峰,J=8.0 Hz,为邻位偶合,故分别为8-H和9-H。^{13}C-NMR上,共15个C,与分子结构相符,其中δ 191.589为6位羰基碳。结合异核单量子相关C-H偶合的2D-NMR所示,1-H(δ 8.28)与1-C(δ 128.497)相连;2-H(δ 7.572)与2-C(δ 114.527)相连;3-H(δ 7.635)与3-C(δ 136.000)相连;4-H(δ 7.016)与4-C(δ 116.432)相连;8-H(δ 7.162)与8-C(δ 115.141)相连;9-H(δ 8.078)与9-C(δ 131.420)相连。故去甲苔藓蒽噻吩4的结构由以上波谱分析所证实。

去甲苔藓蒽噻吩合成方法的建立,为合成这类具有潜在的血管生成抑制活性的苔藓蒽噻吩类化合物以及这类化合物的理化性质和构效关系打下基础。目前,去甲苔藓蒽噻吩的理化性质及其血管生成抑制活性的研究正在进行之中.

(致谢:感谢徐长荣、蒋文、陈双全老师在实验和新化合物的结构确证方面给与的指导和帮助!)

参考文献:

[1] Shindo T, Sato A, Kasanuki N, *et al*. 6H-anthra[1,9-bc] thiophene derivatives from a bryozoan, Dakaira subovoidea [J]. Experientia(Basel), 1993, 49:177-178.

[2] Jeong S J, Higuchi R, Miyamoto T, *et al*. Bryoanthrathiophene, a new antiangiogenic constituent from the bryozoan Watersipora subtorquata (d'Orbigny,1852) [J]. J Nat Prod, 2002, 65(9):1344-1345.

[3] Kelly T R, Fu Y, Sieglen J T, Jr., *et al*. Synthesis of an orange anthrathiophene pigment isolated from a Japanese bryozoan [J]. Org Lett, 2000, 2(15):2351-2352.

[4] 张 强, 闻 韧, Henin J, 等. 三尖杉碱吲哚类似物的全合成[J]. 上海医科大学学报, 2000, 27(3):157-162.

[5] Gassman P G, Schenk W W. A general procedure for the base-promoted hydrolysis of hindered esters at ambient temperatures[J]. J Org Chem, 1977, 42(5):918-920.

[6] Wang Z X, Zhang X J, Zou Y, *et al*. A Convenient Synthesis of Trans and Cis-3,4'-5-trihydroxystilbene[J]. J Chinese Pharmaceutical Sciences, 2005, 14(4):204-208.

[7] 陈 磊, 冯荣秀, 张 静, 等. 3-氯-2-硝基甲苯的合成研究[J]. 化学工业与工程, 2003,20(2):76-79.

(编辑 王 红)