以 1-甲基-1-甲氧基乙基为保护基的一锅法合成 5-芳香二酮-1*H*-四氮唑

刘明明 钟东威 周家毅 周璐 叶德泳*

(复旦大学药学院药物化学教研室 上海 201203)

摘要 报道了 5-芳香二酮-1*H*-四氮唑(2)的一锅合成法, 并且首次报道了 1-甲基-1-甲氧基乙基作为四氮唑氮原子的保护基团, 保护与脱保护反应条件温和, 操作简便, 收率高, 为该类化合物的合成提供了一条捷径. 采用该方法共合成 6 个未见文献报道的 5-芳香二酮-1*H*-四氮唑类新化合物, 以用于药理活性筛选.

关键词 5-芳香二酮-1*H*-四氮唑; 1-甲基-1-甲氧基乙基; 四氮唑保护; 一锅合成

One-Pot Synthesis of 5-Aryl Diketo-1*H*-tetrazol Using 1-Methyl-1-methoxyethyl as Protective Group

Liu, Mingming Zhong, Dongwei Zhou, Jiayi Zhou, Lu Ye, Deyong*

(Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

Abstract One-pot reaction was reported for the synthesis of 5-aryl diketo-1*H*-tetrazols (2). Meanwhile, 1-methyl-1-methoxyethyl (MME) as protective group of tetrazole was firstly reported. The protective and deprotective reactions were performed in moderate conditions and the new method leads to simplified process and increased productivity. Six novel 5-aryl diketo-1*H*-tetrazol compounds were synthesized by using this method for further biological screening.

Keywords 5-aryl diketo-1*H*-tetrazol; 1-methyl-1-methoxyethyl (MME); tetrazole protection; one-pot synthesis

1*H*-四氮唑是一类在药物分子中广泛存在的优势结构. 据统计, 在 2009 年销售额前 200 位的药物中, 有 13 个药物分子含有四氮唑结构, 如 Diovan® (Valsartan), Cozaar® (Losartan) 和 Januvia® (Stagliptin) 等. 作为羧酸的有效环状电子等排体, 四氮唑在药物分子设计中常用于羧酸的结构替代. 在生理条件下 (pH=7.4), 虽然四氮唑环和羧基都是以负离子的状态存在, 但四氮唑环具有更好的脂溶性, 有利于穿透细胞膜. 同时, 四氮唑环有利于电子的离域, 有电荷分布的分子表面积较羧基更大, 这种分布有利于四氮唑结构与大分子受体相互作用^[1].

1,3-芳香二酮酸(1)是一类具有多种生物活性的小分子化合物, 已知的生物活性包括抑制 HIV 整合酶^[2], 抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)^[3], 抑制丙型肝炎病毒 (HCV) RNA 聚合酶 (NS5B)^[4], 抑制 FEN1 (Flap endonuclease 1)^[5] 等. 但由于化合物 1 的脂溶性和化学稳定性等物理化学性质较差, 影响了这类化合物向药物的进

一步发展. 而 5-芳香二酮-1*H*-四氮唑(2)作为芳香二酮酸的电子等排体, 在可能保留药理活性的同时, 稳定性、脂溶性等物理化学性质可能有所改善 (图 1). 据文献报道, 5-CITEP (3) 具有 HIV 整合酶抑制活性^[26], 化合物 4 具有 FEN1 抑制活性^[5], 可见这类化合物是一类具有多种药理活性的优势结构. 本文报道了以 1-甲基-1-甲氧基乙基 (1-methyl-1-methoxyethyl, MME) 为保护基一锅

图 1 1,3-芳香二酮酸和 5-芳香二酮-1*H*-四氮唑类化合物
Figure 1 1,3-Aryl diketo acid and 5-aryl diketo-1*H*-tetrazol related compounds

* E-mail: dyee@shmu.edu.cn

Received December 11, 2011; revised March 6, 2012; published online April 11, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20902013, 30973641).

国家自然科学基金 (Nos. 20902013, 30973641) 资助项目.

法合成这类化合物的新方法。

1 结果与讨论

由于四氮唑 1-位氮原子上的氢有一定的酸性, 影响在强碱条件下进行的 Claisen 缩合反应. 据文献[25]报道, 这类化合物的合成方法见(Scheme 1). 一般用对甲氧基苄基(PMB)保护的 4-氮唑甲酸乙酯(7)与芳香乙酮(8)在 LiHDMS 的条件下, 经 Claisen 缩合, 生成 PMB 保护的二酮四氮唑化合物(9), 再在三氟乙酸(TFA)的作用下脱除 PMB 保护基. 而 PMB 保护的 4-氮唑甲酸乙酯(7)需由对甲氧基苄氯(5)与叠氮钠反应生成的 1-叠氮甲基-4-甲氧基苯(6)与氰基甲酸乙酯反应得到^[7]. 其中化合物 6 对热不稳定, 文献中报道了合成过程中曾发生爆炸事故^[7], 并且整个合成路线冗长, 还需要使用三氟乙酸、对甲氧基苄氯、乙二硫醇等毒性较大的试剂, 条件苛刻, 操作不便, 不利于大量制备.

Reagents and conditions: (a) NaN_3 , DMF, r.t., 48 h; (b) ethyl cyanoformate, sealed tube, 130 °C, 6 h, 62%^[7]; (c) LiHDMS, THF, 60%~88%^[2]; (d) TFA, ethane dithiol- H_2O (V : V=1 : 1), r.t., 20 h, 70%~86%.

Scheme 1

1-甲基-1-甲氧基乙基(MME)是一类常见的羟基保护基^[8]. 醇羟基与二甲氧基丙烯在催化量质子酸的条件下反应生成 MME 醚, 而脱保护仅需 20%醋酸水溶液即可脱除^[9]. 该类保护基对碱性反应体系稳定, 保护与脱保护条件温和, 所以我们尝试以 MME 作为保护基用于芳香二酮四氮唑类化合物的合成. 经检索, 以 MME 作为四氮唑结构氮原子的保护基尚无报道.

如 Scheme 2 所示, 我们以四氮唑-5-甲酸乙酯(10)为原料, 在催化量的对甲苯磺酸(*p*-TSA)催化下, 先与 2-甲氧基丙烯室温反应 1 h, 再加入芳香乙酮, 乙醇钠, 进行 Claisen 缩合反应. 最后, 用稀盐酸酸化反应液的同时脱除了保护基, 得到目标化合物芳香二酮四氮唑(2a~2f). 我们分别选用苯乙酮、富电子的 2-呋喃乙酮、

缺电子的 2-吡啶乙酮以及苯环上含有吸电子基的 4-硝基苯乙酮, 含有给电子基的 4-甲氧基苯乙酮、3-苯氧基苯乙酮作为 Claisen 缩合反应底物, 考察芳香基团的电子效应对反应普适性的影响, 所合成的目标化合物也用于药理活性筛选. 该条合成路线简洁、保护反应、Claisen 缩合反应“一锅”完成, 脱除保护基的反应使用稀盐酸, 条件温和, 操作简便, 收率高(67%~85%), 分离纯化也比较容易, 适合大规模制备. 作为原料的四氮唑-5-甲酸乙酯是廉价易得的工业原料.

Entry	Compd.	Ar	Yield/%
1	2a	Phenyl	76
2	2b	2-Furyl	85
3	2c	2-Pyridyl	67
4	2d	4-Nitrophenyl	70
5	2e	4-Methoxyphenyl	81
6	2f	3-Benzyloxyphenyl	79

Scheme 2

我们以 MME 为保护基的一锅法合成了 5-芳香二酮-1H-四氮唑, 该保护基也可以运用与碱性条件下方便地合成其他含有四氮唑结构的化合物. 从 ^1H NMR 谱可以发现目标化合物存在烯醇互变异构, 酮式与烯醇式的比例约为 1 : 5~9 (图 2).

图 2 化合物 2 酮式与烯醇式的互变异构
Figure 2 Keto-enol tautomerism of compound 2

2 实验部分

2.1 材料与仪器

化合物的熔点用 X-4 显微熔点仪测定, 温度未校正; 核磁共振用 Bruker DRX-400 核磁共振仪, TMS 为内标; 质谱为 Agilent 1100s 质谱仪, 离子化方式为 ESI. 所用试剂均为市售化学纯或分析纯. 无水 THF 为市售分析纯 THF 加入 Na 丝回流干燥后重蒸所得.

2.2 实验方法

2.2.1 基本操作方法

在四氮唑-5-甲酸乙酯(**10**, 500 mg, 3.52 mmol)的无水四氢呋喃(THF) (10 mL)溶液中, 加入一水合对甲苯磺酸(7 mg, 0.035 mmol)及2-甲氧基丙烯(0.37 mL, 3.88 mmol), 室温反应1 h后, 在上述反应中分别加入芳香乙酮(3.20 mmol), 乙醇钠(480 mg, 7.0 mmol), 60 °C油浴中反应3 h, 减压蒸馏除去溶剂, 固体残渣用乙醚(25 mL)洗涤, 过滤, 滤渣加入50 mL水溶解. 在上述水溶液中逐滴加入4 mol/L盐酸水溶液, 并不断振摇, 见大量白色或浅黄色固体析出, 冰水浴中静置2 h, 过滤沉淀、干燥, 得目标化合物**2**.

2.2.2 1-苯基-3-(5-1*H*-四氮唑基)-丙基-1,3-二酮(**2a**)的合成

根据第1.2.1节基本操作法操作, 其中所述的芳香乙酮为苯乙酮(384 mg, 3.20 mmol), 产率76%(根据苯乙酮计算). m.p. 181~183 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 酮式) δ: 8.02 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.73~7.69 (m, 1H, overlap), 7.63~7.56 (m, 2H, overlap), 4.92 (s, 2H); ¹H NMR(烯醇式) δ: 8.10 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.71 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 酮式) δ: 195.27, 186.62, 136.45, 134.38, 129.36, 128.97, 51.31; ¹³C NMR(烯醇式) δ: 184.96, 175.02, 155.23, 134.20, 133.85, 129.66, 127.88, 96.33; LRMS (ESI) *m/z*: 217.1 [M+H]⁺, 239.1 [M+Na]⁺, 455.2 [2M+Na]⁺; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₈N₄O₂Na [M+Na]⁺ 239.05395, found 239.05385.

2.2.3 1-(2-呋喃基)-3-(5-1*H*-四氮唑基)丙基-1,3-二酮(**2b**)的合成

根据第1.2.1节基本操作法操作, 其中所述的芳香乙酮为2-乙酰基呋喃(352 mg, 3.20 mmol), 产率85%(根据2-乙酰基呋喃计算). m.p. 113~115 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 酮式) δ: 8.08 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J*=3.6, 1.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H); ¹H NMR(烯醇式) δ: 8.17 (s, 1H), 7.17 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.85 (dd, *J*=3.6, 1.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 酮式) δ: 182.14, 154.26, 151.80, 149.20, 113.45, 50.88; ¹³C NMR(烯醇式) δ: 176.85, 169.20, 149.79, 149.49, 119.79, 114.09, 96.42; LRMS (ESI) *m/z*: 207.1 [M+H]⁺, 229.0 [M+Na]⁺, 435.1 [2M+Na]⁺; HRMS (ESI) calcd for C₈H₆N₄O₃Na [M+Na]⁺ 229.03321, found 229.03286.

2.2.4 1-(2-吡啶基)-3-(5-1*H*-四氮唑基)丙基-1,3-二酮(**2c**)的合成

根据第1.2.1节基本操作法操作, 其中所述的芳香

乙酮为2-乙酰基吡啶(387 mg, 3.20 mmol), 产率67%(根据2-乙酰基吡啶计算). m.p. 119~121 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 酮式) δ: 8.63 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.06~8.02 (m, 2H), 7.72~7.69 (m, 2H), 4.88 (s, 2H); ¹H NMR(烯醇式) δ: 8.83 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.18~8.10 (m, 2H), 7.75~7.72 (m, 1H), 7.71 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 酮式) δ: 195.84, 185.58, 154.93, 151.56, 149.60, 138.44, 128.79, 122.24, 50.84; ¹³C NMR(烯醇式) δ: 183.50, 172.36, 150.63, 150.09, 138.77, 128.43, 122.88, 97.30; LRMS (ESI) *m/z*: 218.1 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd for C₉H₇N₅O₂Na [M+Na]⁺ 240.04920, found 240.04835.

2.2.5 1-(4-硝基苯基)-3-(5-1*H*-四氮唑基)丙基-1,3-二酮(**2d**)的合成

根据第1.2.1节基本操作法操作, 其中所述的芳香乙酮为4-硝基苯乙酮(528 mg, 3.20 mmol), 产率70%(根据4-硝基苯乙酮计算). m.p. 204~207 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 酮式) δ: 8.40~8.28 (m, 4H), 5.06 (s, 2H); ¹H NMR(烯醇式) δ: 8.40~8.32 (m, 4H), 7.43 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 酮式) δ: 193.86, 185.09, 150.25, 140.29, 129.91, 129.48, 123.89, 51.09; ¹³C NMR(烯醇式) δ: 180.45, 175.41, 154.41, 149.94, 138.59, 128.74, 124.03, 97.31; LRMS (ESI) *m/z*: 262.1 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₇N₅O₄Na [M+Na]⁺ 284.03902, found 284.03966.

2.2.6 1-(4-甲氧基)-3-(5-1*H*-四氮唑基)丙基-1,3-二酮(**2e**)的合成

根据第1.2.1节基本操作法操作, 其中所述的芳香乙酮为4-甲氧基苯乙酮(480 mg, 3.20 mmol), 产率81%(根据4-甲氧基苯乙酮计算). m.p. 167~169 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, 酮式) δ: 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); ¹H NMR(烯醇式) δ: 8.11 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, 酮式) δ: 192.81, 185.82, 163.71, 153.80, 130.89, 128.77, 114.04, 55.59, 50.43; ¹³C NMR(烯醇式) δ: 185.44, 171.63, 129.96, 125.53, 114.54, 95.17, 55.64; LRMS (ESI) *m/z*: 247.0 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀N₄O₃Na [M+Na]⁺ 269.06451, found 269.06418.

2.2.7 1-(3-苄氧基)-3-(5-1*H*-四氮唑基)丙基-1,3-二酮(**2f**)的合成

根据第1.2.1节基本操作法操作, 其中所述的芳香乙酮为4-苄氧基苯乙酮(723 mg, 3.20 mmol), 产率79%(根据4-苄氧基苯乙酮计算). m.p. 122~125 °C; ¹H

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, 酮式) δ : 7.71~7.35 (m, 9H, overlap), 5.19 (s, 2H), 4.95 (s, 2H); ^1H NMR (烯醇式) δ : 7.71~7.35 (m, 9H, overlap), 7.37 (s, 1H), 5.24 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz, 酮式) δ : 194.34, 185.59, 158.53, 153.95, 137.17, 130.04, 129.79, 127.64, 127.56, 121.17, 120.83, 119.79, 113.94, 69.31, 50.81; ^{13}C NMR (烯醇式) δ : 184.73, 173.30, 158.68, 136.69, 134.68, 130.33, 128.39, 127.87, 127.69, 120.70, 120.07, 112.95, 96.23, 69.46; LRMS (ESI) m/z : 323.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.09581, found 345.09504.

References

- [1] Herr, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379.
- [2] Pais, G. C. G.; Zhang, X.; Marchand, C.; Neamati, N.; Cowansage, K.; Svarovskaia, E. S.; Pathak, V. K.; Tang, Y.; Nicklaus, M.; Pommier, Y.; Burke, T. R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3184.
- [3] Liu, S.; Zeng, L.-F.; Wu, L.; Yu, X.; Xue, T.; Gunawan, A. M.; Long, Y.-Q.; Zhang, Z.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17075.
- [4] Summa, V.; Petrocchi, A.; Pace, P.; Matassa, V. G.; Francesco, R. D.; Altamura, S.; Tomei, L.; Koch, U.; Neuner, P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 14.
- [5] Tumey, L. N.; Huck, B.; Gleason, E.; Wang, J.; Silver, D.; Brunden, K.; Boozer, S.; Rundlett, S.; Sherf, B.; Murphy, S.; Bailey, A.; Dent, T.; Leventhal, C.; Harrington, J.; Bennani, Y. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4915.
- [6] Goldgur, Y.; Craigie, R.; Cohen, G. H.; Fujiwara, T.; Yoshinaga, T.; Fujishita, T.; Sugimoto, H.; Endo, T.; Murai, H.; Davies, D. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 13040.
- [7] Klaubert, D. H.; Sellstedt, J. H.; Guinasso, C. J.; Bell, S. C.; Capetola, R. J. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 748.
- [8] Matsumoto, Y.; Mita, K.; Hashimoto, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9387.
- [9] Kluge, A. F.; Untch, K. G.; Fried, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7827.

(Li, L.; Lu, Z.)