一种阿片受体样受体配体 3-[4-(2,6-二氯苯基)哌啶甲基]-2-(噻吩-2-基)吲哚的实用合成

程绎南* 谢桂英 孙淑君 游秀峰

(河南农业大学植保学院 郑州 450002)

摘要 3-[4-(2,6-二氯苯基)哌啶甲基]-2-(噻吩-2-基)吲哚作为一种新的阿片受体样受体配体以商业化原料苯肼(2), 2-乙酰基噻吩(3), 2,6-二氯苯硼酸(5)和 4-溴吡啶(6)为原料通过四步反应而得. 该合成方法具有所涉及反应媒介便于回收利用、中间体分离纯化简单、废弃物产生少和收率高(总收率 65%)等绿色合成特点, 具有潜在规模生产和应用前景.

关键词 取代吲哚; 合成; 催化氢化; 缩合

A Practical Synthesis of 3-{[4-(2,6-Dichlorophenyl)piperidin-1-yl]-methyl}-2-(thiophen-2-yl)-1H-indole as a New Ligand for Opioid Receptor Like 1 Receptor

Cheng, Yinan* Xie, Guiying Sun, Shujun You, Xiufeng

(Plant Protection College, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002)

Abstract 3-{[4-(2,6-Dichlorophenyl)piperidin-1-yl]methyl}-2-(thiophen-2-yl)-1H-indole (**1**) as a ligand for opioid receptor like 1 receptor was prepared via four steps from commercially available phenylhydrazine (**2**), 1-(thiophen-2-yl)-ethanone (**3**), 2,6-dichloro-phenyl-boronic acid (**5**) and 4-bromopyridine (**6**). This convenient approach was green and had potential application for the scale production because of recoverable reaction medium, simple isolating process of intermediates, little waste and highly total yield of 65%.

Keywords substituted indole; synthesis; catalytic hydrogenation; condensation

近来发现, 人类阿片受体样(ORL-1)受体位于中枢神经系统, 参与如疼痛传递等的生理现象, 而 2 或 3 位由 4-芳基哌啶甲基取代的吲哚是一类有效的 ORL-1 受体配体, 该配体在治疗由配体抑、扬所引起的相关疾病方面发挥着重要作用^[1].

图 1 化合物 1 的结构

Figure 1 Structure of compound 1

最近, Consonnic^[2]开发了一个潜在的、选择性的 ORL-1 受体调节剂, 其结构如图 1 所示. 然而目前还没

有关于其全合成的报道. 本文通过研究, 开发了一种简便、实用的合成该化合物的方法(Scheme 1). 该方法首先以苯肼(2)和 2-乙酰基噻吩(3)为原料, 在酸的催化下通过环合反应得到关键中间体 2-(噻吩-2-基)吲哚(4); 以 2,6-二氯苯硼酸(5)为原料通过 Suzuki 偶联反应和催化氢化反应得到另外一个重要中间体 4-(2,6-二氯苯基)哌啶(8). 然后, 2-(2-噻吩)基吲哚(4)和 4-(2,6-二氯苯基)哌啶(8)再在氯化锌的存在下通过芳基的胺甲基化反应得到目标化合物 1.

1 结果与讨论

1.1 2-(噻吩-2-基)吲哚(4)的合成

关于中间体 2-(噻吩-2-基)吲哚(4)的合成, 目前文献报道的方法存在反应条件苛刻、反应收率低、原料获得困难等缺陷^[3]. 然而, 通过实验发现, 利用酸催化的

* E-mail: chyn212@yahoo.com.cn

Received October 19, 2012; revised December 5, 2012; published online December 20, 2012.

Scheme 1

Fischer 吲哚合成反应可以方便地得到该中间体. 催化剂的筛选和条件优化结果如表 1 所示.

表 1 酸催化的 2-(噻吩-2-基)吲哚的合成^a

Table 1 Synthesis of 2-(thiophen-2-yl)-1H-indole catalyzed by acid

Entry	Catalyst	Solvent	Temperature	Yield ^d /%
1	HCl ^b	HOAc	Reflux	No
2	PPA ^c	No solvent	130 °C	45
3	PPA ^c	Chlorobenzene	Reflux	85 ^e
4	PPA ^c	Toluene	Reflux	Trace
5	PPA ^c	Xylene	Reflux	35

^a All the reactions run for 5 h. ^b HOAc saturated by HCl; ^c PPA to 1-(thiophen-2-yl)ethanone at ratio of 4 to 1 in weight. ^d Gas chromatography yields. ^e Isolated yields.

从表 1 中可以看出, 苯肼(2)和 2-乙酰基噻吩(3)在 AcOH/HCl 催化下没有得到希望的产物, 而只生成了相应的苯胺(表 1, Entry 1). 在无溶剂情况下以聚磷酸(PPA)为催化剂虽然能得到相应的产品^[4], 但收率只有 45% (表 1, Entry 2); 且后处理过程中, 催化剂 PPA 需水解后除去, 不可避免地产生大量含磷废水. 实验发现, 以 PPA 为催化剂, 以氯苯为反应媒介, 收率有显著的提高, 达到了 85% (表 1, Entry 3). 值得一提的是以氯苯为媒介反应物可以一次性投入, 反应结束后 PPA 可以通过降温、静置、分层等过程方便的分出, 而无需水解. 分出的 PPA 用氯苯洗涤后可以回收使用. 氯苯层用碳酸钠水溶液水洗后浓缩得到粗品, 所得粗品具有足够的纯度(含量 94%), 可以直接用于下步合成, 而无须纯化. 进一步的条件优化发现, 以甲苯为反应媒介, 反应几乎没有发生(表 1, Entry 4), 考虑到可能是由于甲苯的反应温度较低所致, 我们又考察了具有较高沸点的二甲苯, 然而收率仍然没有超过 35% (表 1, Entry 5).

1.2 4-(2,6-二氯苯基)哌啶(8)的合成

中间体 4-(2,6-二氯苯基)吡啶(7)可以由 4-溴吡啶(6)和 2,6-二氯苯硼酸(5)通过 Suzuki 偶联反应方便地获得, 然而, 中间体 4-(2,6-二氯苯基)吡啶(7)的选择性氢化具有很大的挑战性. 在过渡金属催化的吡啶氢化过程

中, 芳环上的氯原子也容易被氢化^[5]. 因此, 我们仔细考察了 Pd/C^[6], Pd(OH)₂/C^[7]和 PtO₂^[8]等几个过渡金属催化体系. 一些典型的实验结果列于表 2.

表 2 4-(2,6-二氯苯基)吡啶的选择性氢化^a

Table 2 Selective hydrogenation of 4-(2,6-dichlorophenyl)-pyridine

Entry	Catalyst	Solvent	Load of cat./equiv.	Yield ^c /%
1	Pd/C ^b	Methanol	0.1	0
2	Pd(OH) ₂ /C ^b	Methanol	0.1	0
3	PtO ₂	Methanol	0.1	30
4	PtO ₂	Methanol	0.2	33
5	PtO ₂	Acetic acid	0.1	65 ^d
6	PtO ₂	Acetic acid	0.2	88 ^d
7	PtO ₂	Acetic acid	0.25	90 ^d

^a All the reaction run under 345 kPa H₂ pressure for 8 h at 50 °C. ^b 10% palladium or palladium hydroxide absorbed on carbon power. ^c Gas chromatography yields. ^d Isolated yields.

结果显示 4-(2,6-二氯苯基)吡啶(7)在 Pd/C 或 Pd(OH)₂/C 的存在下催化氢化, 在选择的条件下没有得到期望的产物(表 2, Entries 1, 2), 只检测到脱氯产物. 然而, 4-(2,6-二氯苯基)吡啶(7)在 PtO₂ 的存在下催化氢化, 选择性地得到了 4-(2,6-二氯苯基)哌啶(8) (表 2, Entries 3~7). 以 PtO₂ 为催化剂以甲醇为氢化媒介, 在各种条件下只获得了不超过 33%的收率(表 2, Entry 4). 以乙酸为反应媒介, 收率有明显提高. 进一步的条件优化表明 20%的催化剂(PtO₂)用量给出了理想的结果(表 2, Entry 6). 进一步增加催化剂用量, 收率没有明显变化(表 2, Entry 7). 反应所涉及催化剂 PtO₂ 和反应媒介可分别通过过滤、蒸馏方式回收使用. 该催化氢化方法后处理简便, 过滤后的母液经浓缩、碱洗、萃取后, 萃取液浓缩即得到含量超过 91%的粗产品. 粗产品可不经纯化直接用于下步反应.

1.3 目标化合物 1 的合成

曾有文献报道了利用乙酸催化的 Mannich 反应合成目标化合物 1 的方法^[2], 然而该方法收率较低. 尽管最近在水相中以无毒的磷酸钨催化 Mannich 反应的报

道^[9], 然而催化剂的回收具有很大的挑战. 因此我们尝试了以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ 和 ZnCl_2 ^[10] 为媒介的合成方法, 典型的结果列于表 3.

表 3 金属盐促进的 Mannich 反应^a
Table 3 Mannich reaction promoted by metallic salts

Entry	Metal-salt	Load/equiv.	Time/h	T/°C	Yield ^c /%
1	$\text{Ni}(\text{OAc})_2$	1.0	8	r.t. ^b	37
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	1.0	8	r.t.	33
3	ZnCl_2	1.0	8	r.t.	79
4	ZnCl_2	1.5	5	r.t.	87
5	ZnCl_2	2.0	5	r.t.	88
6	ZnCl_2	1.5	10	0	30
7	ZnCl_2	1.5	5	50	65
8	ZnCl_2 (once) ^d	1.5	5	r.t.	83
9	ZnCl_2 (twice) ^d	1.5	5	r.t.	89
10	ZnCl_2 (three times) ^d	1.5	5	r.t.	85

^a All reaction run in ethanol; ^b Room temperature; ^c Isolated yields; ^d ZnCl_2 recycled once, twice and three times respectively.

实验结果表明以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ 为媒介的 Mannich 反应只获得了较低的收率(表 3, Entries 1, 2). 而 ZnCl_2 表现出了较高的反应促进活性(表 3, Entry 3). 2-(噻吩-2)基吡啶 **4**, 4-(2,6-二氯苯)吡啶(**8**)和甲醛以乙醇为溶剂在 ZnCl_2 的存在下获得了满意的收率. 一般地, 需要 1.5 equiv. 的 ZnCl_2 用量(表 3, Entry 4). 进一步增加 ZnCl_2 用量对收率没有明显的影响(表 3, Entry 5). 尽管 ZnCl_2 的用量比较大, 但 ZnCl_2 可以通过过滤, 用乙醇洗涤后回收使用. 实验结果表明, ZnCl_2 回收使用 1 次、2 次和 3 次获得的产品收率与新鲜 ZnCl_2 相当(表 3, Entries 8~10), 这进一步表明回收 ZnCl_2 与新鲜 ZnCl_2 具有相当的反应促进活性. 需要指出的是, 所使用甲醛可以为 38% 的水溶液, 也可以是无水甲醛. 由于 ZnCl_2 溶于水, 选择无水甲醛更便于 ZnCl_2 的回收. 无水甲醛可通过三聚甲醛在酸的作用下通过解聚并由反应溶剂(乙醇)吸收获得. 实验还发现, 温度对反应具有重要影响, 较低的温度($<0^\circ\text{C}$)导致较长的反应时间和较低的收率(表 3, Entry 6). 较高的温度($>40^\circ\text{C}$)导致较多的副反应和较低的纯度(表 3, Entry 7).

2 结论

设计了以 ZnCl_2 为促进剂、以中间体 2-(噻吩-2)基吡啶(**4**), 4-(2,6-二氯苯)吡啶(**8**)和甲醛为原料通过 Mannich 反应合成 3-[4-(2,6-二氯苯基)吡啶甲基]-2-(噻吩-2)基吡啶(**1**)的新合成方法. 其中中间体 2-(噻吩-2)基吡啶(**4**)由苯肼(**2**)和 2-乙酰基噻吩(**3**)通过 Fischer 环合反应而得. 4-(2,6-二氯苯基)吡啶(**8**)由 4-溴吡啶(**5**)和 2,6-二

氯苯硼酸(**6**)通过 Suzuki 偶联反应进而通过催化氢化而得. 该方法每一步都具有较高的收率, 中间体分离简单, 反应媒介可以回收使用, 废物产生少, 具有潜在规模生产应用前景.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

GC 或 HPLC 用于反应的检测和分析; ^1H NMR 用 INOVA-400 MHz 核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标); 质谱用 Waters Q-ToF MicroTM 质谱仪; 元素分析用德国 Elementar Vario-III 型元素分析仪. 所用进口或国产市售 AR 或 CP 级试剂未经纯化直接使用.

3.2 实验方法

3.2.1 2-(噻吩-2)-基吡啶(**4**)的合成

苯肼(**2**) (10.8 g, 0.1 mol), 2-乙酰基噻吩(**3**) (12.6 g, 0.1 mol)和聚磷酸(PPA) (50 g)分别一次性投入盛有 100 mL 氯苯的三口圆底烧瓶中, 然后加热回流(130°C)反应 5 h. 反应混合物冷却到 80°C , 静置分层, 下层 PPA 层用氯苯洗涤后回收使用; 上层氯苯层进一步降到室温, 用 10% Na_2CO_3 水溶液水洗后, 干燥、真空浓缩得到 2-(噻吩-2)-基吡啶(**4**) (18.0 g)^[3b,3c], 黄色固体, 含量 94%, 收率 85%. m.p. $159\sim 160^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (br s, 1H), 7.51~7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33~7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22~7.18 (m, 2H), 7.14~7.10 (m, 1H), 7.06~6.91 (m, 2H), 6.65 (s, 1H); ESI-MS m/z : 200 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NS}$: C 72.33, H 4.55, N 7.03, S 16.09; found C 72.21, H 4.65, N 6.93, S 16.00.

3.2.2 4-(2,6-二氯苯基)吡啶(**7**)的合成

2,6-二氯苯硼酸(**5**) (19.1 g, 0.1 mol), 4-溴吡啶(**6**) (15.8 g, 0.1 mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7.8 g, 0.004 mol)和 Na_2CO_3 (16 g, 0.15 mol)投入装有 90 mL 甲苯和 30 mL 水的圆底烧瓶中. 反应混合物在氮气保护下在 100°C 反应 8 h 后, 降到室温并过滤. 分出的有机相用水洗两次, 真空干燥、浓缩得到粗品. 粗品用正己烷重结晶得 4-(2,6-二氯苯基)吡啶(**7**) (20 g), 含量 95%, 收率 85%. m.p. $209\sim 212^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.66~8.65 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.35~7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23~7.19 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15~7.13 (d, $J=6.0$ Hz, 2H); ESI-MS m/z : 224, 226 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$: C 58.96, H 3.15, N 6.25; found C 58.89, H 3.20, N 6.21.

3.2.3 4-(2,6-二氯苯基)吡啶(**8**)的合成

4-(2,6-二氯苯基)吡啶(**7**) (19 g, 0.085 mol)和 PtO_2 (3.8 g, 0.017 mol)投入到盛有 100 mL 乙酸的氢化反应瓶

中, 在保持氢压为 345 kPa、反应温度为 50 °C 的条件下搅拌反应 8 h. 然后过滤反应混合物, 催化剂滤饼回收使用. 滤液真空浓缩, 浓缩后的残液用 10% NaOH 水溶液水洗, 二氯甲烷萃取. 萃取相干燥、浓缩得到浅黄色液体 4-(2,6-二氯苯基)哌啶 **8** (18.9 g)^[11], 含量 91%, 收率 88%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.35~7.25 (m, 2H), 7.13~7.09 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.84~3.76 (m, 1H), 3.64~3.61 (m, 2H), 3.12~3.03 (m, 2H), 2.98~2.87 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.84 (m, 2H); ESI-MS m/z : 230, 232 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₁₁H₁₃Cl₂N: C 57.41, H 5.69, N 6.09; found C 57.38, H 5.72, N 6.01.

3.2.4 目标化合物 **1** 的合成

4-(2,6-二氯苯基)哌啶(**8**) (17.3 g, 0.075 mol), 2-(噻吩-2-基)咪唑(**4**) (1.5 g, 0.075 mol)和 ZnCl₂ (15.0 g, 0.11 mol) 依次投入到盛有含有 2.3 g 无水甲醛(0.075 mol)的 150 mL 乙醇的圆底烧瓶中, 反应混合物在室温下搅拌反应 5 h, 然后过滤. ZnCl₂ 滤饼用乙醇洗涤后回收使用. 滤液浓缩蒸出 90% 的乙醇, 残液用水稀释, 二氯甲烷萃取. 萃取相干燥并过滤, 滤液浓缩得到粗产物. 粗产品用正己烷重结晶得白色固体产品(29.7 g), 含量 97%, 收率 87%. m.p. 168~171 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.79 (s, 1H), 7.68~7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47~7.44 (m, 2H), 7.39~7.17 (m, 6H), 7.07~7.03 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.57~3.52 (m, 2H), 3.46~3.40 (m, 1H), 3.10~3.00 (m, 2H), 2.67~2.61 (m, 2H), 1.67~1.60 (m, 2H); ESI-MS m/z : 441, 442, 443 (M+H)⁺. Anal. calcd for C₂₄H₂₂Cl₂N₂S: C 65.30, H 5.02, N 6.35, S 7.26; found C 65.35, H 5.11, N 6.30, S 7.21.

References

- [1] Zaveri, N. *Life Sci.* **2003**, *73*, 663.
- [2] Consonni, A.; Del Sordo, S.; Farina, C.; Gagliardi, S.; Ronzoni, S.; Vallese, S. *WO 2005005411*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 134473].
- [3] (a) Ogata, K.; Nagaya, T.; Fukuzawa, S. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1675.
(b) Sakai, H.; Tsutsumi, K.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2498.
(c) Carpita, A.; Ribecai, A.; Stabile, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7169.
(d) Mao, H.; Wan, J. P.; Pan, Y. J.; Sun, C. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1844.
(e) Pei, T.; Tellers, D. M.; Streckfuss, E. C.; Chen, C. Y.; Davies, I. W. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3285.
(f) Jiang, J. Z.; Wang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1025 (in Chinese).
(蒋金芝, 王艳, 有机化学, **2006**, *26*, 1025.)
- [4] Lemster, T.; Pindur, U.; Lenglet, G.; Depauw, S.; Dassi, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3235.
- [5] Nishiguchi, T.; Imai, H.; Hirose, Y.; Fukuzumi, K. *J. Catal.* **1976**, *41*, 249.
- [6] (a) Dillon, J. L.; Spector, R. H.; Madding, G. D.; Wire, M. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 707.
(b) Chenevert, R.; Dickman, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1021.
- [7] Amour, D. R.; Chung, K. M. L.; Congreve, M.; Evans, B.; Guntrip, S.; Hubbard, T.; Kay, C.; Middlemss, D.; Mordaunt, J. E.; Pegg, N. A.; Vinader, M. V.; Ward, P.; Watson, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1015.
- [8] (a) Shanklin, J. R.; Johnson, C. P.; Proakis, A. G.; Barrett, R. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3011.
(b) Gueremy, C.; Audiau, F.; Champseix, A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1306.
(c) Andersen, K.; Perregaard, J.; Amt, J.; Nielsen, J. B. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4823.
(d) Renaud, J.; Bischoff, S. F.; Buhl, T.; Floersheim, P.; Fournier, B.; Geiser, M.; Halleux, C.; Kallen, J.; Keller, H.; Ramage, P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 364.
- [9] Chen, J. L.; Xie, Z. F.; Xing, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1714 (in Chinese).
(陈君丽, 解正峰, 邢烨, 有机化学, **2011**, *31*, 1714.)
- [10] Dai, H. G.; Li, J. T.; Li, T. S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1829.
- [11] Claudio, T.; Carmela, F.; Michela, P.; Ilaria, L.; Remo, G.; Girolamo, C.; Anna, R.; Valeria, C.; David, G. L.; John, M.; Domenico, R.; Severo, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5080.

(Li, L.; Fan, Y.)