氯化两面针碱合成方法的改进

许旭升^{a,b} 刘志千^b 邵文浩^b 叶 霁^b
 孙青隼^b 何薇薇^{*,a} 张卫东^{*,a,b}
 (^a 华东理工大学药学院 上海 200237)
 (^b 第二军医大学药学院 上海 200433)

摘要 以 6-溴-3,4-二甲氧基苯甲醛和 6,7-亚甲二氧基-1-萘胺为起始原料, 经还原胺化、分子内 Heck 偶联、氧化芳构化、甲基化以及离子交换等五步反应, 完成了氯化两面针碱的合成, 并对关键步骤分子内 Heck 偶联反应条件进行了探索, 结果表明该偶联反应在醋酸钯、三(邻甲基苯)膦和 *N,N'*-二甲基甲酰胺体系中反应效果最佳, 收率显著提高. 该优化条件为结构类似苯并[c]菲啶类生物碱母核结构的构建提供了借鉴.

关键词 氯化两面针碱; 分子内 Heck 偶联反应; 合成改进

Process Improvement on the Synthesis of Nitidine Chloride

Xu, Xusheng^{a,b} Liu, Zhiqian^b Shao, Wenhao^b Ye, Ji^b Sun, Qingyan^b
 He, Weiwei^{*,a} Zhang, Weidong^{*,a,b}

(^a College of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

(^b College of Pharmacy, The Second Military Medical University, Shanghai 200433)

Abstract Nitidine chloride was synthesized via reductive amination, intramolecular Heck coupling reaction, aromatization, methylation and ion exchange, using 6-bromine-3,4-dimethoxybenzaldehyde and 6,7-methylenedioxy-1-naphthylamine as starting material. The key intramolecular Heck coupling reaction was optimized, and acetic acid palladium(II) [Pd(OAc)₂], tris(2-methylphenyl)phosphine [P(*o*-tol)₃] and *N,N*-dimethylformamide (DMF) system was confirmed as the most efficient conditions. The total yield was increased significantly, and the optimal conditions may also be applied to the synthesis of other benzo[c]phenanthridine alkaloid.

Keywords nitidine chloride; intramolecular Heck reaction; synthesis

氯化两面针碱(nitidine chloride, **1**, 图 1)是从芸香科花椒属植物两面针的干燥根中分离得到的苯并[c]菲啶类生物碱, 具有抗肿瘤、抗炎等药理作用^[1,2]. 研究显示氯化两面针碱的抗肿瘤作用机制包括抑制拓扑异构酶 I 和 II、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期和抑制 DNA 连接酶的活性^[3]等, 其作为抗肿瘤化合物研究开发受到许多药物化学家的重视.

图 1 氯化两面针碱(**1**)

Figure 1 Nitidine chloride (**1**)

为克服氯化两面针碱提取分离收率低的缺陷, 化学家致力于发展其全合成方法^[4], 其中 Cushman 的团队在 1978 年报道了一条开创性的合成路线^[5], 他们以 6,7-二甲氧基-3,4-二氢-2-苯并吡喃-1,3-二酮和 3,4-亚甲二氧基苯亚甲基甲胺通过缩合环化、羧基构型翻转、Arndt-Eister 反应和分子内 Friedel-Crafts 酰化反应等合成氯化两面针碱, 步骤较短且产率较高, 但是合成过程中使用剧毒试剂叠氮甲烷, 增加了反应操作的风险性. 而 Suzuki 等报道的全合成路线^[6,7]最为经典, 该路线起始原料相对易得, 反应条件温和且操作简便, 但其关键的环化偶联反应收率仅为 17%, 导致路线总得率极低. Lautens 等^[8]探索了一条富有创新性的合成方法学, 他们

* E-mail: heweiwei@ecust.edu.cn

Received December 20, 2014; revised January 28, 2015; published online February 10, 2015.

Project supported by the NSFC (No. 81230090), the Shanghai Leading Academic Discipline Project (No. B906).

国家自然科学基金(81230090)、上海市重点学科建设(No. B906)资助项目.

以 6,7-亚甲二氧基-1-三氟甲磺酸萘酯和(2-溴-4,5-二甲氧基苯亚甲基)-三甲基硅烷基酰胺为环合的起始原料,在醋酸钯的催化下一步环合生成两面针碱,但是该合成方法的两个原料都需要合成,反应步骤多,条件苛刻,使得总体产率下降。所以本文选择在经典的 Suzuki 合成路线优化,提高其关键环化反应的产率,从而改善总体反应的收率。Majumdar 等^[9]近期报道用钯试剂催化二芳基偶联合成芳香杂环化合物。这为本文提供合成氯化两面针碱的新思路。在 Suzuki 的合成路线基础上,本文引入了分子内的 Heck 偶联反应替代原有的环化反应,有效地提高了目标化合物的产率(Scheme 1)。

1 结果与讨论

1.1 关键中间体 4 的合成

6-溴-3,4-二甲氧基苯甲醛(**2**)是商业可得的化合物,6,7-亚甲二氧基-1-萘胺(**3**)可以通过对 6,7-二羟基-1-硝基

萘还原胺化^[10]和邻二羟基亚甲基化很方便地合成。本文以醛基化合物 **2** 和氨基化合物 **3** 为起始原料,将两个底物溶于甲醇中,并用乙酸将反应溶剂调到弱酸性,在室温下两个底物缩合生成席夫碱化合物,直接在原有体系中加入还原剂氰基氢化钠(NaBH_3CN),还原得到关键中间体化合物 N -[(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)]-苯并[2,3-*d*]-1,3-二恶茂-5-胺(**4**)。本文以“一锅法”合成关键中间体,使得操作更加简单,反应产率更高。

1.2 Heck 偶联反应的条件优化

得到关键中间体后,开始探索分子内的 Heck 偶联反应条件。本文对钯催化剂、有机磷配体、反应溶剂和反应时间做了系统的筛选,结果如表 1 所示。发现增大反应溶剂的极性可以明显改善反应的效果,在非极性溶剂苯和二甲苯,Heck 偶联反应的效果非常差,但在极性溶剂乙腈和 N,N' -二甲基甲酰胺反应效果明显改善, N,N' -二甲基甲酰胺为最佳的反应溶剂。从表 1 中 Entries

图式 1 Suzuki 的氯化两面针碱合成路线

Scheme 1 Total synthesis of nitidine chloride by Suzuki

图式 2 Lautens 的脱甲基两面针碱合成路线

Scheme 2 Total synthesis of N -demethylnitidine by Lautens

Reagents and conditions: (a) AcOH, MeOH, NaBH₃CN, r.t., 17 h, 96%; (b) Pd(OAc)₂, P(*o*-tol)₃, Ag₂CO₃, DMF, 4 h; (c) MnO₂; (d) methyl-2-nitrobenzenesulfonate, toluene, r.t., 35 h, 98%; (e) 10% aqueous HCl, r.t., 3 h.

图式 3 本文设计的氯化两面针碱合成路线

Scheme 3 Total synthesis of nitidine chloride in this article

表 1 溶剂、催化剂和配体对反应的影响^a

Table 1 Effect of solvent, palladium and ligand on the reaction

Entry	Palladium	Ligand	Solvent	Temp.	Time/h	Yield/%
1	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Bezene	Reflux	13	15
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Xylene	Reflux	3	20
3	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	CH ₃ CN	Reflux	12	47
4	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	DMF	Reflux	5	75
5	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	DMF	Reflux	6	65
6	Pd(PPh ₃) ₄	—	DMF	Reflux	4	76
7	PdBr ₂	PPh ₃	DMF	Reflux	7	30
8	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	DMF	Reflux	6	65
9	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tol) ₃	DMF	Reflux	4	84
10	Pd(OAc) ₂	BINAP	DMF	Reflux	6	47
11	Pd(OAc) ₂	Dppf	DMF	Reflux	5	51

^a Reaction conditions: Pd (20 mol%), ligand (40 mol%), Ag₂CO₃ (2 equiv.).

4~8 可以看出, 醋酸钯对分子内的 Heck 偶联反应效果最好; 筛选几种常用的有机膦配体, 发现三(邻甲苯基)膦[P(*o*-tol)₃]对反应的效果明显好于三苯基膦(PPh₃)、联萘二苯膦(BINAP)和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(dppf); 反应时间对反应的影响不很明显。所以得出 Pd(OAc)₂, P(*o*-tol)₃ 和 DMF 是最好的反应体系, 将产率从最低的 15% 提高到 84%。关键中间体 4 经过分子内的 Heck 偶联反应环化, 将二氧化锰氧化直接加入 Heck 偶联反应体系中, 氧化芳构化得到两面针碱 5。两面针碱 5 经过邻硝基苯磺酸甲酯(methyl *o*-nitrobenzenesulfonate)甲基化^[11], 用氢氧化钠中和产物中的酸性残余物^[12], 后用稀盐酸酸化得到终产物氯化两面针碱。

2 结论

本文以 6-溴-3,4-二甲氧基苯甲醛和 6,7-亚甲二氧基-1-萘胺为起始原料, 应用分子内的 Heck 偶联反应完成关键的环化反应, 五步反应的总收率为 55.5%。在 Suzuki 的合成路线基础上, 探索出新的合成方法, 而且操作简单, 反应条件温和, 为合成苯并[c]菲啉骨架的化合物提供了新方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 分别由 Bruker-500 型核磁共振仪在 500 和 125 MHz 测定, 三甲基硅烷为内标。质谱以 Agilent 1100LC/MSD (70 eV)型质谱仪测定。熔点由显微熔点测定仪测定。薄层层析(TLC)和柱层析分别使用山东青岛海洋化工厂生产的薄层层析硅胶 GF254 型硅胶和 200~300 目柱层析硅胶。实验中所用原料均为分析纯。

3.2 实验方法

3.2.1 *N*-(2-溴-4,5-二甲氧基苄基)-苯并[2,3-*d*]-1,3-二恶茂-5-胺(4)的合成

6-溴-3,4-二甲氧基苯甲醛(2) 2.43 g (10 mmol)和 6,7-亚甲二氧基-1-萘胺(3) 1.87 g (10 mmol)在溶于甲醇(20 mL)中, 用乙酸调节到 pH 6, 在室温搅拌 30 min。然后将 NaBH₃CN 1.24 g (20 mmol)加入到甲醇中, 在室温下搅拌 16 h。浓缩后经硅胶柱层析[洗脱剂: *V*(二氯甲烷): *V*(甲醇)=10:1]纯化得到化合物 4 3.73 g, 产率 90%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.65 (s, 1H), 7.14 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 7.03~6.91 (m, 3H), 6.52 (t, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.18 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.06 (d, *J*=16.9 Hz, 2H), 4.34 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.74 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 3.53 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 148.8, 147.3, 146.8, 143.5, 131.4, 130.6, 125.4, 119.7, 119.2, 119.1, 116.2, 116.0, 113.1, 112.9, 112.8, 109.0, 104.5, 103.7, 101.4, 99.0, 56.3, 56.0, 47.2; ESI-MS *m/z*: 416.1 ([M+H]⁺), 448.1 ([M+Na]⁺)。

3.2.2 *N*-脱甲基两面针碱(5)的合成

在氩气下, 将化合物 4 (41.5 mg, 0.1 mmol), Pd(OAc)₂ (4.44 mg, 0.02 mmol), P(*o*-tol)₃ (12.2 mg, 0.04 mmol)和 Ag₂CO₃ (55.2 mg, 0.2 mmol)溶于 DMF (5 mL)

中, 加热回流, 用薄层色谱监控反应, 反应完全后, 反应液冷却到室温, 加入 MnO_2 (48 mg, 0.55 mmol), 继续搅拌 1 h, 氧化完全后, 反应液经过硅藻土过滤, 浓缩后硅胶柱层析[洗脱剂: $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{甲醇})=10:1$]纯化得到化合物 **5**, 27.9 mg, 产率 84%. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.29 (s, 1H), 8.62 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 153.5, 149.3, 148.4, 146.3, 140.7, 140.4, 129.7, 128.7, 126.7, 122.3, 119.9, 108.1, 104.9, 103.4, 101.3, 101.5, 56.5, 56.3; ESI-MS m/z : 334.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

3.2.3 两面针碱邻硝基苯磺酸盐(**6**)的合成

将化合物 **5** 27.9 mg (0.083 mmol)和邻硝基苯磺酸甲酯 36 mg (0.166 mmol)溶于甲苯, 回流 35 h, 产生黄色沉淀, 冷去至室温, 过滤, 甲苯洗涤, 等到粗产物化合物 **6** 45.1 mg, 产率 98%. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.83 (s, 1H), 8.90 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83~7.81 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57~7.52 (m, 3H), 7.50~7.48 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.88 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.03 (s, 3H).

3.2.4 氯化两面针碱(**1**)的合成

将粗产物化合物 **6** 投到 10%盐酸溶液 12 mL, 室温搅拌 3 h, 过滤, 得目标化合物 **1** 26.6 mg, 产率 85%. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ : 9.63 (s, 1H), 8.75 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.94 (s, 3H), 4.26 (s, 3H), 4.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 170.7, 152.3, 150.1, 149.0, 133.1, 130.2, 120.0, 118.4, 108.0, 105.6, 103.4, 102.9, 102.6, 56.3, 55.6, 50.6; ESI-MS m/z : 348.1 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$). HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 348.1236, found 348.1237.

文献报道的核磁数据^[5]: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.874 (s, 1H), 8.391(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.327 (t, 2H),

7.908 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 7.795 (s, 1H), 6.355 (s, 2H), 4.902(s, 3H), 4.237 (s, 3H), 4.050 (s, 3H).

辅助材料(supporting information) 各化合物的原始谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Poeta, M. D.; Chen, S. F.; Hoff, D. C.; Dykstra, C. C.; Wani, M. C.; Manikumar, G.; Heitman, J.; Wall, M. E.; Perpect, J. R. *Agents Chemother.* **1999**, *43*, 2862.
- [2] Hu, J.; Zhang, W. D.; Liu, R. H.; Zhang, C.; Shen, Y. H.; Li, H. L.; Liang, M. J.; Xu, X. K. *Chem. Biodiversity* **2006**, *3*, 990.
- [3] Gatto, B.; Sanders, M. M.; Yu, C.; Wu, H. Y.; Makhey, D.; LaVoie, E. J.; Liu, L. F. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 2795.
- [4] (a) Gillespie, J. P.; Amoros, L. G.; Stermitz, F. R.; Maestri, G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3239.
(b) Nakanishi, T.; Suzuki, M.; Mashiba, A.; Ishikawa, K.; Yokotsuka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4235.
(c) Enomoto, T.; Girard, A. L.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158.
(d) Larraufie, M.-H.; Derat, E.; Ollivier, F. L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5692.
(e) Nakamura, H.; Saito, H.; Nanjo, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2697.
- [5] Cushman, M.; Cheng, L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 286.
- [6] Nakanishi, T.; Suzuki, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 985.
- [7] Nakanishi, T.; Suzuki, M.; Mashiba, A.; Ishikawa, K.; Yokotsuka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4235.
- [8] Blanchot, M.; Candito, D. A.; Larnaud, F.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1486.
- [9] Majumdar, K. C.; Chakravorty, S.; De, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3419.
- [10] (a) Xu, Z.-H.; Pan, S.; Huang, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1391 (in Chinese).
(徐之涵, 潘荣, 黄焰根, 有机化学, **2014**, *34*, 1391.)
(b) Deng, C.-G.; Li, S.-L.; Liu, X.-W.; Du, H.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1741 (in Chinese).
(邓聪迹, 李顺来, 刘祥伟, 杜洪光, 有机化学, **2013**, *33*, 1741.)
- [11] Ramani, P.; Fontana, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5262.
- [12] Simanek, V.; Preininger, V. *Heterocycles* **1977**, *4*, 475.

(Lu, Y.)