

新型双吲哚马来酰亚胺衍生物的合成

方勇波 李丽秀 卢杏萍 黎金海 黄雁*

(广州医学院基础学院 广州 510182)

摘要 以 1-(3-氧代四氢吡喃丙基)-吲哚-3-乙醛酸甲酯(**5**)和吲哚-3-乙酰胺(**6**)为原料,在催化剂叔丁醇钾的四氢呋喃溶液存在下发生偶合反应,经浓盐酸处理得脱保护的中间体 **7**,再经甲磺酰化反应、氨解反应得到 4 种新的具有不同氨烷基侧链的双吲哚马来酰亚胺衍生物 **9a**, **9b**, **9d**, **9e**。目标产物结构通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS 和 HRMS 确证。

关键词 双吲哚马来酰亚胺; 衍生物; 合成

Synthesis of Novel Bisindolylmaleimide Derivatives

Fang, Yongbo Li, Lixiu Lu, Xingping Li, Jinhai Huang, Yan*

(School of Basic Science, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510182)

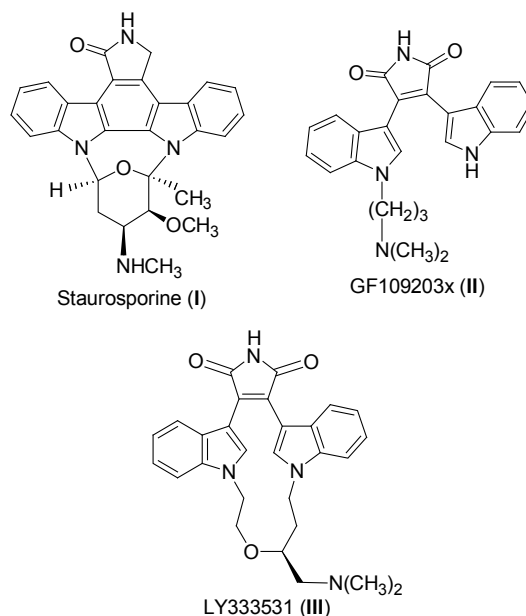
Abstract Four novel bisindolylmaleimides **9a**, **9b**, **9d**, **9e** containing different aminoalkyl side chains were derived from methylsulfonylation, ammonolysis of the intermediate **7**, which was prepared by reaction of methyl[1-(3-*O*'-tetrahydropyranpropyl)indolyl-3]-glyoxylate (**5**) with indole-3-acetamides (**6**) using *t*-BuOK in THF as catalyst and treatment using concentrated hydrochloric acid subsequently. The structures of target products were also confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS and HRMS techniques.

Keywords bisindolylmaleimide; derivatives; synthesis

蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC)参与体内大量的信号传递过程,它是一族磷脂依赖的丝氨酸/苏氨酸激酶,由 Ca^{2+} 、磷脂及二酰甘油(diaclyglycerol, DAG)激活。据报道,PKC 至少有 11 种亚型(α , βI , βII , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , μ , λ),在组织分布及功能上都有一定的特异性^[1]。PKC 亚型的异常活化可见于许多疾病^[2],例如,在糖尿病动物模型的视网膜和肾小球等组织中 PKC β 亚型的活性显著高于其它亚型^[2d]。因此,发现新型的 PKC 特异性抑制剂在疾病的治疗过程中将发挥重要的作用。

Staurosporine (**I**)是一种来源于微生物的含吲哚咔唑结构的生物碱^[3],具有很强的 PKC 抑制活性,但选择性差^[4]。通过对 **I** 进行结构修饰改造,合成了一系列双吲哚马来酰亚胺类衍生物,其中 GF109203x (**II**)相对于多种蛋白激酶如磷酸化酶激酶、cAMP 依赖性蛋白激酶等,对 PKC 显示出特异性抑制作用,但它对 PKC 亚型缺乏选择性^[5]。另一个双吲哚马来酰亚胺类化合物 LY333531 (**III**)不仅在多种蛋白激酶中显示出对 PKC 的

选择性抑制,同时对亚型 PKC βI , PKC βII 相对于其它亚



* E-mail: drhuangyan@163.com; Tel.: 020-81340209.

Received November 1, 2011; revised January 19, 2012; published online March 9, 2012.

Project supported by the Guangdong Provincial Program of Science and Technology (No. 2008B060600074) and the Guangzhou Municipal University Program of Science and Technology (No. 08A107).

广东省科技计划(No. 2008B060600074)及广州市属高校科技计划(No. 08A107)资助项目。

干燥, 过滤, 旋干, 得黄褐色油状物, 经硅胶柱层析分离纯化[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=2:1], 得亮黄色油状液体 7.30 g, 收率 71%。

1.2.3 3-[1-(3-羟基丙基)-3-吡啶]-4-(3-吡啶)-1*H*-吡咯-2,5-二酮(7)的制备

将 1-(3-氧代四氢吡喃丙基)-吡啶-3-乙醛酸甲酯(5) (2.74 g, 7.9 mmol)和吡啶-3-乙酰胺(6) (1.15 g, 6.6 mmol) 加入到无水四氢呋喃(25 mL)中。冰浴, 待体系温度降至 0 °C 时, 慢慢加入 1.0 mol·L⁻¹叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (19.80 mL, 19.8 mmol), 室温继续反应 3 h, 冷却, 加入浓盐酸(37%, 25 mL)。反应结束后, 加入乙酸乙酯(50 mL), 经水洗(25 mL), 饱和食盐水洗(20 mL×2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 旋干, 得深红色粘稠状液体, 经硅胶柱层析分离纯化[*V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=1:1], 得红色固体 2.01 g, 收率 79%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 1.80~1.92 (m, 2H), 3.32~3.42 (m, 2H), 4.29 (t, *J*=6.55 Hz, 2H), 4.60 (t, *J*=4.94 Hz, 1H), 6.53~6.69 (m, 2H), 6.73 (d, *J*=7.94 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.05 Hz, 1H), 6.91~7.06 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=8.16 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.21 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=2.65 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 11.62 (bs, 1H); MS *m/z*: 408 [M+Na]⁺。

1.2.4 3-[1-(3-甲磺酸丙基)-3-吡啶]-4-(3-吡啶)-1*H*-吡咯-2,5-二酮(8)的制备

将吡啶(1.23 mL, 15 mmol)和甲磺酸酐(1.92 g, 11 mmol)加入到 7 (1.94 g, 5.04 mmol)的二氯甲烷溶液(50 mL)中, 室温下搅拌过夜, 向反应液中加入 0.1 mol·L⁻¹ HCl (150 mL), 分出有机层, 经水洗(50 mL), 饱和食盐水洗(25 mL×2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 旋干, 得深红色固体 1.98 g, 收率 85%。产物不经纯化直接用于下一步反应。

1.3 目标化合物的制备

向 8 (0.12 g, 0.25 mmol)的 DMF (5 mL)溶液中加入二乙胺(0.65 mL, 6.25 mmol), 室温反应 24 h, 分别加入乙酸乙酯(25 mL), 水(10 mL), 分出有机层, 再经饱和食盐水洗(10 mL×2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 旋干, 得红色油状液, 经硅胶柱层析[*V*(甲醇): *V*(二氯甲烷)=1:9~1:4], 得固体 9a。同法制得 9b~9e, 且反应均在 65 °C 条件下进行。

3-[1-(3-二乙胺基丙基)-3-吡啶]-4-(3-吡啶)-1*H*-吡咯-2,5-二酮(9a): 红色粉末固体, 收率 75%。m.p. 242~244 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 0.92 (t, *J*=7.03 Hz, 6H), 1.76~1.91 (m, 2H), 2.35 (t, *J*=6.16 Hz, 2H), 2.39~2.48 (m, 4H), 4.23 (t, *J*=6.62 Hz, 2H), 6.51~6.75 (m, 3H), 6.84 (d, *J*=8.04 Hz, 1H), 6.91~7.06 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=8.11 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.33 Hz, 1H),

7.71 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=2.63 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 11.67 (brs, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 172.53, 135.66, 135.41, 131.56, 128.86, 127.52, 126.77, 125.73, 124.95, 121.31, 121.26, 120.92, 120.57, 119.16, 118.87, 111.47, 109.80, 105.27, 104.71, 48.90, 45.95, 43.57, 26.79, 11.26; MS *m/z*: 441 [M+H]⁺。HRMS calcd for C₂₇H₂₈N₄O₂ 440.2207, found 440.2213。

3-[1-[3-(4-甲基哌嗪)丙基]-3-吡啶]-4-(3-吡啶)-1*H*-吡咯-2,5-二酮(9b): 红色粉末固体, 收率 50%。m.p. 150~152 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 1.76~1.91 (m, 2H), 2.10 (t, *J*=6.49 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.21~2.43 (m, 8H), 4.23 (t, *J*=4.74 Hz, 2H), 6.56 (d, *J*=7.77 Hz, 1H), 6.60~6.75 (m, 2H), 6.84 (d, *J*=7.84 Hz, 1H), 6.88~7.05 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=6.84 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=7.94 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 11.66 (brs, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 172.57, 135.69, 135.49, 131.70, 128.89, 127.61, 126.83, 125.73, 124.95, 121.30, 120.89, 120.58, 119.17, 118.90, 111.50, 109.88, 105.27, 104.76, 54.53, 53.74, 52.17, 45.45, 43.26, 26.48; MS *m/z*: 468 [M+H]⁺。HRMS calcd for C₂₈H₂₉N₅O₂ 467.2316, found 467.2324。

3-[1-(3-吗啡啉丙基)-3-吡啶]-4-(3-吡啶)-1*H*-吡咯-2,5-二酮(9c): 橘红色粉末固体, 收率 46%。m.p. 269~271 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 1.79~1.90 (m, 2H), 2.106 (t, *J*=7.18 Hz, 2H), 2.23 (t, *J*=4.21 Hz, 4H), 3.54 (t, *J*=4.42 Hz, 4H), 4.23 (t, *J*=6.50 Hz, 2H), 6.56 (t, *J*=7.11 Hz, 1H), 6.59~6.70 (m, 2H), 6.83 (d, *J*=7.97 Hz, 1H), 6.89~7.01 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=8.10 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.15 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=2.67 Hz, 1H), 10.83 (s, 1H), 11.61 (brs, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 172.58, 135.68, 135.48, 131.72, 128.90, 127.58, 126.83, 125.72, 124.95, 121.30, 120.90, 120.58, 119.18, 118.92, 111.51, 109.92, 105.26, 104.75, 66.05, 54.26, 52.98, 43.26, 26.11; MS *m/z*: 455 [M+H]⁺。HRMS calcd for C₂₇H₂₆N₄O₃ 454.1999, found 454.2006。

3-[1-[3-(4-吗啡啉哌啶)丙基]-3-吡啶]-4-(3-吡啶)-1*H*-吡咯-2,5-二酮(9d): 红色粉末固体, 收率 69%。m.p. 133~135 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 1.41~1.52 (m, 2H), 1.74~1.83 (m, 2H), 1.87~1.95 (m, 3H), 2.07~2.27 (m, 4H), 2.50 (t, *J*=4.23 Hz, 4H), 2.80~2.90 (m, 2H), 3.613 (t, *J*=4.30 Hz, 4H), 4.30 (t, *J*=5.97 Hz, 2H), 6.62 (t, *J*=7.35 Hz, 1H), 6.67~6.79 (m, 2H), 6.91 (d, *J*=8.34 Hz, 1H), 6.96~7.10 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.18 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=2.52 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H), 11.70 (brs, 1H); ¹³C

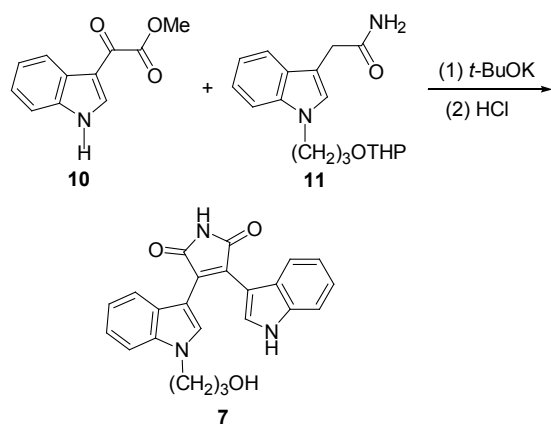
NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 172.56, 172.54, 135.68, 135.49, 131.67, 128.87, 127.57, 126.82, 125.71, 124.95, 121.29, 120.88, 120.58, 119.16, 118.89, 111.49, 109.86, 105.26, 104.76, 66.36, 61.13, 53.79, 52.12, 49.35, 43.33, 27.69, 26.67; MS m/z : 538 $[M+H]^+$. HRMS calcd for $C_{32}H_{35}N_3O_3$ 537.2734, found 537.2739.

3-[1-[3-(4-羟基哌啶)丙基]-3-吡啶]-4-(3-吡啶)-1*H*-吡咯-2,5-二酮(**9e**): 红色粉末固体, 收率 57%. m.p. 241~243 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.26~1.60 (m, 2H), 1.70~1.84 (m, 2H), 1.86~1.97 (m, 2H), 2.09~2.29 (m, 2H), 2.62~2.80 (m, 4H), 3.44~3.53 (m, 1H), 4.30 (t, $J=5.77$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J=4.11$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J=7.31$ Hz, 1H), 6.67~6.81 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 6.96~7.10 (m, 2H), 7.40 (d, $J=7.98$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.06$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (d, $J=2.47$ Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.69 (bs, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 172.56, 172.53, 135.67, 135.48, 131.63, 128.89, 127.59, 126.79, 125.71, 124.95, 121.27, 120.86, 120.57, 119.16, 118.90, 111.48, 109.87, 105.26, 104.76, 53.77, 50.61, 50.55, 43.30, 34.17, 26.73; MS m/z : 469 $[M+H]^+$. HRMS calcd for $C_{28}H_{28}N_4O_3$ 468.2156, found 468.2153.

2 结果与讨论

2.1 中间体 7 的合成

合成中间体 **7** 也可使用化合物 **10** 和 **11** 代替化合物 **5** 和 **6** 为原料(Scheme 3), 但合成化合物 **11** 必须使用强碱 NaH 才能使吡啶-3-乙酰胺和 3-溴-1-丙醇四氢吡喃醚发生亲核取代反应生成 **11**, 而合成化合物 **5** 则只需使用弱碱碳酸铯反应便可顺利进行, 避免了使用对水非常敏感的试剂 NaH, 简化了操作过程.



Scheme 3

本合成使用了四氢吡喃醚作为醇羟基的保护基代

替了文献中的三苯甲基醚保护基^[7a]. 四氢吡喃醚是比三苯甲基醚更常用的保护基, 合成方法成熟, 脱保护条件比后者更温和. 合成化合物 **7** 也可使用羟基不经保护的化合物 **5** 为原料^[7a], 但使用不经保护的 3-溴-1-丙醇和吡啶-3-乙酰胺甲酯反应只得到少量羟基未受保护的产物 **5**. 因而羟基的保护仍然是必需的.

2.2 目标化合物的合成

2.2.1 反应条件及收率

同 **9a** 比较, 制备化合物 **9b~9e** 需要在加热的条件下进行, 室温中几乎不反应, 这与所使用的有机胺类结构相关, 脂环胺类化合物由于成环, 具有更大的空间位阻, 另外脂环胺类化合物的碱性也较二乙胺弱, 所以需要在更加剧烈的条件下反应才能发生. 根据 **9b~9e** 的收率, 判断各脂环胺亲核性的大小顺序为: 4-吗啡哌啶 > 4-羟基哌啶 > *N*-甲基哌啶 > 吗啡哌啶, 这与各脂环胺的碱性强弱顺序基本一致. 脂环胺的碱性随着脂环吸电子作用的增强而减弱, 在以上四个脂环胺中, 4-吗啡哌啶的 γ -氮原子对 1 位氮原子的吸电子作用最弱, 其余依次是 4-羟基哌啶中的 γ -氧原子, *N*-甲基哌啶中的 β -氮原子, 吗啡哌啶中的 β -氧原子, 因此它们的碱性和亲核性依次减弱.

2.2.2 合成路线适用范围

除了二乙胺、*N*-甲基哌啶等仲胺外, 实验中也尝试了使用伯胺乙醇胺为原料进行反应, 但多次实验都没得到预期的产物. 据文献报道, 使用伯胺进行反应时, 分子中除了甲磺酸酯发生亲核取代反应外, 马来酰亚胺部分也发生亲核取代反应, 生成亚胺 *N*-取代的产物, 但使用活性更高的三氟甲磺酸酯代替甲磺酸酯, 可避免后一反应发生, 得到预期的产物^[2d].

3 结论

本实验成功合成了五个含氨基侧链的双吡啶马来酰亚胺类化合物, 其中 **9a**, **9b**, **9d**, **9e** 未见报道, 所采用的合成路线具有原料易得、操作简单、后处理方便等优点, 而成功引入了如 4-吗啡哌啶的大体积取代基, 也说明了本方法能够通过甲磺酰化中间体引入大体积氨基, 为合成更多双吡啶马来酰亚胺衍生物, 从而筛选出对亚型有更好选择性的 PKC 抑制剂提供了一条有效的途径.

References

- (a) Alexandra, C. N. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 28495.
(b) Mellor, H.; Parker P. J. *Biochem. J.* **1998**, 332(Pt 2), 281.
- (a) Koivunen, J.; Aahonen, V.; Pehonen, J. *Cancer Lett.* **2006**, 235, 1.
(b) Patel, N. A.; Song, S. S.; Cooper, D. R. *Gene Expression* **2006**,

- 13, 73.
- (c) Ishii, H.; Jirousek, M. R.; Koya, D.; Takagi, C.; Xia, P.; Clermont, A.; Bursell, S.-E.; Kern, T. S.; Ballas, L. M.; Heath, W. F.; Stramm, L. E.; Feener, E. P.; King, G. L. *Science* **1996**, 272, 728.
- (d) Jirousek, M. R.; Gillig, J. R.; Gonzalez, C. M.; Heath, W. F.; McDonald, J. H.; Neel, D. A.; Rito, C. J.; Singh, U.; Stramm, L. E.; Melikian-Badalian, A.; Baevsky, M.; Ballas, L. M.; Hall, S. E.; Winneroski, L. L.; Faul, M. M. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2664.
- [3] (a) Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 275.
- (b) Furusaki, A.; Hashiba, N.; Matsumoto, T.; Hirano, A.; Iwai, Y.; Omura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 800.
- (c) Furusaki, A.; Hashiba, N.; Matsumoto, T.; Hirano, A.; Iwai, Y.; Omura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3681.
- [4] (a) Tamaoki, T.; Nomoto, H.; Takahashi, I.; Kato, Y.; Morimoto, M.; Tomita, F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, 135, 397.
- (b) Omura, S.; Sasaki, Y.; Iwai, Y.; Takeshima, H. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 535.
- (c) Davis, P. D.; Hill, C. H.; Keech, E.; Lawton, G.; Nixon, J. S.; Sedgwick, A. D.; Wadsworth, J.; Westmacott, D.; Wilkinson, S. E. *FEBS Lett.* **1989**, 259, 61.
- [5] (a) Toullec, D.; Pianetti, P.; Coste, H.; Bellevergue, P.; Grand-Perret, T.; Ajakane, M.; Baudet, V.; Boissin, P.; Boursier, E.; Loriolle, F.; Duhamel, L.; Charon, D.; Kirilovsky, J. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 15771.
- (b) Davis, P. D.; Hill, C. H.; Lawton, G.; Nixon, J. S.; Wilkinson, S. E.; Hurst, S. A.; Keech, E.; Turner, S. E. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 177.
- (c) Zhao, S.-Y.; Shao, Z.-Y.; Qin, W.-M.; Zhang, D.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1676 (in Chinese).
- (赵圣印, 邵志宇, 钦维民, 张灯青, 有机化学, **2008**, 28, 1676.)
- (d) Fan, M.; Xie, Z.-X.; Xu, Z.-H.; Ping, B.; Zhao, S.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 843 (in Chinese).
- (范梅, 谢志雄, 徐之涵, 平冰, 赵圣印, 有机化学, **2011**, 31, 843.)
- [6] Davis, P. D.; Elliott, L.; Harris, W.; Hill, C. H.; Hurst, S. A.; Keech, E.; Kumar, H.; Lawton, G.; Nixon, J. S.; Wilkinson, S. E. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 994.
- [7] (a) Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6053.
- (b) Smaill, J. B.; Baker, E. N.; Booth, R. J.; Bridges, A. J.; Dickson, J. M.; Dobrusin, E. M.; Ivanovic, I.; Kraker, A. J.; Lee, H. H.; Lunney, E. A.; Ortwine, D. F.; Palmer, B. D.; Quin, J. III; Squire, C. J.; Thompson, A. M.; Denny, W. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1276.
- [8] (a) Chen, N.-L. *Solvents Handbook*, 2nd ed., Chemical Industry Press, Beijing, **1944** (in Chinese).
- (程能林, 溶剂手册(第二版), 化学工业出版社, 北京, **1994**.)
- (b) Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Griecolb, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3772.

(Cheng, F.)