

抗癌药氨柔比星关键中间体的制备新方法

路彬

(甘肃省化工研究院,甘肃 兰州 730020)

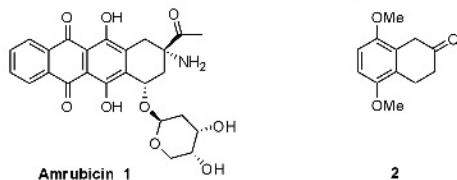
摘要:氨柔比星是一种新型小细胞肺癌治疗药物,5,8-二甲氧基-2-萘满酮是合成氨柔比星的关键中间体。为此,研究发现了一种新的高效简捷的合成5,8-二甲氧基-2-萘满酮的方法,该方法以对苯醌和丁二烯为原料,经过 Diels-Alder 反应、氢氧化钠作用下1,4-萘啉的烯醇化以及与硫酸二甲酯的双甲醚化“一锅”反应、叔丁醇钾作用下的双键重排反应、环氧化反应以及酸催化下的环氧重排反应得到了目标化合物5,8-二甲氧基-2-萘满酮。

关键词:氨柔比星,5,8-二甲氧基-2-萘满酮,D-A 反应,环氧重排,合成

中图分类号:064

1 概述

氨柔比星(1)是一种小细胞肺癌新药,是第三代合成蒽环类类似物,它在小细胞肺癌的治疗上表现出强大的临床功效,疗效优于拓扑替康,心脏毒性小于传统同类药物。已在日本获得上市批准,目前正在美国进行试验。其结构式如式(1)所示。



式(1)

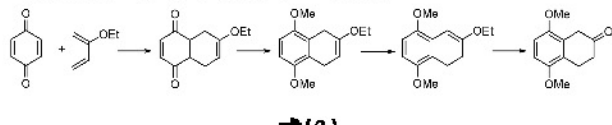
文献[1,2]披露5,8-二甲氧基-2-萘满酮(2)是制备蒽环霉素类抗癌药物的重要中间体。欧洲专利[3]披露5,8-二甲氧基-2-萘满酮还是制备血液中复合胺再吸收抑制剂2-嘧啶四氢萘的重要中间体。欧洲专利[3]披露5,8-二甲氧基-2-萘满酮是制备2-胺基萘类抗细菌和抗肿瘤药物的重要中间体。

5,8-二甲氧基-2-萘满酮重要的如此广泛而重要的用途引起了广大合成化学家的兴趣,但是尚没有十分高效的合成方法报道。基于此,我们开展了该化合物的合成研究,开发了一条新的高效的适合工业化生产的合成工艺。

2 5,8-二甲氧基-2-萘满酮合成工艺

现有技术中合成5,8-二甲氧基-2-萘满酮的方法主要有以下几种:

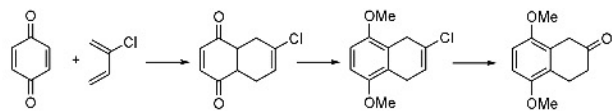
一是文献[4,5]披露的以2-乙氧基-1,3-丁二烯和1,4-苯醌为起始原料经过 Diels-Alder 反应、烯醇化、酚羟基的保护、双键的迁移、脱乙基等步骤制备5,8-二甲氧基-2-萘满酮的方法,参见式(2)。该方法存在两个缺陷:(1)其起始原料2-乙氧基-1,3-丁二烯难以制备,收率很低;(2)整个的合成路线较长,总收率也较低。



式(2)

另一个方法是文献[1]披露的以丁二烯和对苯醌为起始原料经过 Diels-Alder 反应、烯醇醚化、环氧化、开环氧成酮等步骤合成5,8-二甲氧基-2-萘满酮的方法。该方法中环氧开环氧成酮反应收率很低,而且不易纯化。

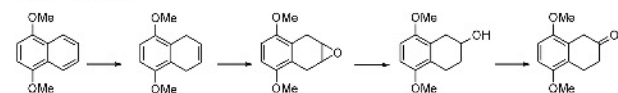
该文献还提供了另外一种方法:2-氯-1,3-丁二烯与1,4-苯醌经过 Diels-Alder 反应、烯醇醚化、水解等步骤参见式(3)。该方法中起始原料2-氯-1,3-丁二烯难以制备,而且最后水解的收率很低。



式(3)

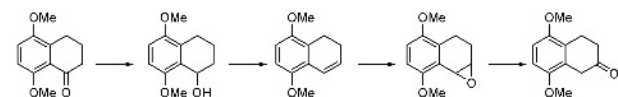
还有几篇专利[2,5]提供了另外一种方法:1,4-二甲氧基萘经过 Na/EtOH 还原后得到1,4-二甲氧基-5,8-二氢萘,然后用间氯过氧苯甲酸进行环氧化,再用 LiAlH₄ 还原开环氧,用 PCC 氧化醇成酮,即得到5,8-二甲氧基-2-萘满酮参见式(4)。该合成方法也存在两个不足:(1)开环氧需要 LiAlH₄,

在工业生产上很危险,也不易操作;(2)PDC 氧化的收率很低。



式(4)

另外,文献[7]则提供了从 5,8-二甲氧基-1-萘满酮经过还原、脱水、环氧化合开环等步骤制备 5,8-二甲氧基-2-萘满酮的方法参见式(5)。该方法所需的原料 5,8-二甲氧基-1-萘满酮难以制备。



式(5)

3 实验部分

3.1 主要原料和仪器

3.1.1 原材料

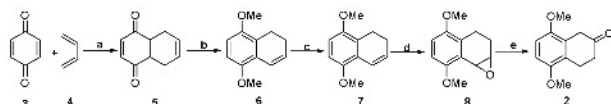
对苯醌,分析纯;异戊二烯,工业纯;醋酸,分析纯;氢氧化钠,工业品;硫酸二甲酯,化学纯;叔丁醇钾,含量 > 85%;间氯过氧苯甲酸,85% 含量;盐酸,工业品,含量 30%;95% 乙醇,工业品;二氯甲烷,工业品;薄层层析(TLC)使用 GF₂₅₄ 型硅胶,柱层析使用 100~200 目和 200~300 目硅胶,青岛海洋化工厂产品。石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂,所有化学试剂均为分析纯,所有溶剂使用前均重蒸。

3.1.2 仪器

熔点以 XT₄-100x 显微熔点仪(数字显示)测定,温度计未经校正。红外谱图以 Nicolet-FT-170SX 傅立叶变换红外光谱仪,KBr 压片法测定,波长单位 cm⁻¹。¹H NMR 以 Bruker AC-80 或 AM-400 型核磁共振仪测定,TMS 为内标,以 CDCl₃ 作溶剂。质谱以 Hewlett-Packard 5988 型质谱仪测定,EI 源,70eV 直接进样。另外,还使用到磁力搅拌器,旋转蒸发器等设备。

3.2 5,8-二甲氧基-2-萘满酮合成过程

本方法以对苯醌和 1,3-丁二烯为起始原料经过 Diels-Alder 反应生成萘醌 5。然后通过烯醇化、醚化将萘醌转化为二氢萘 6,二氢萘 6 在碱催化下发生双键迁移反应转化为二氢萘 7 之后,进行环氧化得到环氧 8,在酸或者 Lewis 酸催化下环氧开环得到 5,8-二甲氧基-2-萘满酮(1),反应路线参见式(6)。



式(6)

3.2.1 4a,5,8,8a-四氢-1,4-萘醌(5)的制备

将对苯醌 25g 溶于 45ml 醋酸中,室温搅拌下,在 1h 内向反应液中通入 38g 丁二烯气体,通完气体后,继续搅拌至反应 10h 后,将反应液倒入冰水 250ml 中,用 200ml 乙醚萃取三次,合并有机相依次用饱和碳酸氢钠洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤蒸干后,残余物用硅胶柱层析纯化得 4a,5,8,8a-四氢-1,4-萘醌(5)33g,收率 87%。

3.2.2 5,8-二甲氧基-1,4-二氢萘(6)的制备

将 25.3g 4a,5,8,8a-四氢-1,4-萘醌悬浮于 120g 水中,加入 33.6g NaOH,加热回流搅拌反应 3h 后,向反应液中缓慢滴入 57g 硫酸二甲酯,加完后继续加热回流反应 5h 后,将反应液冷却至室温后,用 100ml 乙酸乙酯萃取三次,合并有机相依次用水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤蒸干后,残余物用硅胶柱层析纯化得 5,8-二甲氧基-1,4-二氢萘 25.1g,收率 88%。

3.2.3 5,8-二甲氧基-1,2-二氢萘(7)的制备

将 19g 5,8-二甲氧基-1,4-二氢萘(6)溶于 40ml DMSO 中,向溶液中加入 5g 叔丁醇钾,加热 70℃ 反应 8h 后,冷却至室温,将反应液倒入 2L 冰水中,用 100ml 正己烷萃取三次,合并有机相依次用水洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤蒸干后,残余物用硅胶柱层析纯化得 5,8-二甲氧基-1,2-二氢萘(7)17g,收率 90%。

3.2.4 5,8-二甲氧基-1,2-环氧-3,4-二氢萘(8)的制备

将 15.2g 5,8-二甲氧基-1,2-二氢萘(7)溶于 30ml 二氯甲烷中,向其中加入 34g NaHCO₃ 的饱和水溶液,然后向其中加入 20.3g 85% 的间氯过氧苯甲酸的 200ml 二氯甲烷溶液。室温反应搅拌反应 1h 后,静置分层,分液后,水相用 100ml 二氯甲烷萃取三次,合并有机相用硫代硫酸钠水溶液洗,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤蒸干后,残余物用硅胶柱层析纯化得 5,8-二甲氧基-1,2-环氧-3,4-二氢萘(8)10.3g,收率 63%。

3.2.5 5,8-二甲氧基-2-萘满酮(1)的制备

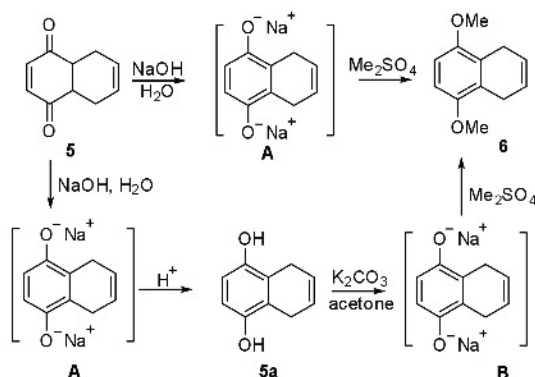
将 8.3g 5,8-二甲氧基-1,2-环氧-3,4-二氢萘溶于 60ml 甲苯中,向其中加入无水 2.6g ZnI₂,加热回流 1h 后,加 20ml 水淬灭反应,然后静置分

液,水相用 50ml 二氯甲烷萃取三次,合并有机相用 20ml 饱和 NaHCO_3 水溶液洗,20ml 饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤蒸干后,残余物用乙醇重结晶得 5,8-二甲氧基-2-萘满酮(1)6.2g,收率 75%。

4 试验结果与讨论

4.1 5,8-二甲氧基-1,4-二氢萘的制备过程中的“一锅”法

从 4a,5,8,8a-四氢-1,4-萘醌的制备 5,8-二甲氧基-1,4-二氢萘经历如式(7)所示的两个过程:即化合物 5 在碱的作用下经过中间体二酚盐 A,得到二酚化合物 5a 的过程,以及 5a 在碱的作用下经过二酚盐 B 中间体与硫酸二甲酯反应生成化合物 6 的过程。这两个过程都是碱的作用下进行的,都经历二酚盐的中间体。因此,我们尝试了将两步变成一步反应,通过一锅法完成,即化合物 5 在碱的作用下生成中间体二酚盐 A 后直接与硫酸二甲酯反应制备化合物 6,结果发现这样不仅大大缩短了操作时间,简化了操作过程,而且提高了收率,有助于降低成本,提高生产效率。



式(7)

4.2 环氧重排条件的筛选

从环氧化物 8 到化合物 2 经历一个环氧的重排过程,该重排过程可以在质子酸作用下进行,也可以在 Lewis 酸作用下进行,为此我们进行了条件筛选,结果见表 1。

上述试验中,对甲苯磺酸催化的反应转化率只有 50%,原料难以反应完全。 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 的反应则在室温也导致很多杂质出现,从而导致收率很低。相对而言, ZnI_2 在甲苯中反应收率最好。

表 1 环氧重排条件的筛选

试剂	溶剂	反应条件	反应时间(h)	分离收率(%)
ZnI_2 (1.2 eq.)	CH_2Cl_2	回流	1	60
ZnI_2 (1.2 eq.)	甲苯	回流	1	75
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.2 eq.)	CH_2Cl_2	室温	5	32
TsOH (0.2 eq.)		回流		48
HCl (2.0 eq.)	$\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}(1: 1)$	回流		57

5 结论

本研究以对苯醌和异戊二烯这样非常易得而且很廉价的化学品作为起始原料,经过 Diels - Alder 反应、烯醇化 - 双甲醚化“一锅”法反应、双键重排反应、环氧化反应以及环氧重排反应很顺利的合成了 5,8-二甲氧基-2-萘满酮,为目标化合物的合成提供了一条新的工艺路线,该路线由于所用反应条件温和、操作简单、周期短、原料廉价易得而具有很高的应用前景。

参考文献:

- [1] GASIRAT TRIRIYA, MURRAY ZANGER, Synthesis of Anthracyclinone Precursor: 5,12 - Dihydroxy - 1,3,4 - trihydronaphthacene - 2,6,11 - quinone, Synthetic Communications, 2004, 34 (17), 3047 - 3059.
- [2] ISHIZUMI KIKUO, OHASHI NAOHITO, MURAMATSO MICHIIHISA, Aminonaphtha - cene Derivatives and

Their Production, EP0072259, 1982.

- [3] JAMES ARTHUR NIXON, RICHARD PAUL PIOCH, JOHN MEHNERT SCHAUS, et al, Ring Substituted 1, 2,3,4 - Tetrahydronaphthalenes. EP0343830, 1989.
- [4] T. R. LEWISW, ILLIAMB. DICKINSON D S. ARCHER, 1,4 - Dimethoxy - 5 - methyl - 6 - tetralone and 1,4 - Dimethoxy - 5,5 - dimethyl - 6 - tetralone, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74 (5), 5321 - 5324.
- [5] MISRA RAJ NARAIN, p - Aminophenols, Derivatives Thereof and Method of Use, DE3720129, 1987.
- [6] RAJ N. MISRA, HOPEWELL, N. J. p - AMINOPHENOLS, DERIVATIVES THEREOF AND METHOD OF USE, USA, 975,461, 1990.
- [7] LARS - ERIK, ULI HACKSELL, ANETTE M. JOHNSON, et al, 8 - Hydroxy - 2 - (alkylamino) tetralins and Related Compounds as Central 5 - Hydroxytryptamine Receptor Agonists, J. Med. Chem. 1984, 27, 45 - 51.