

新法合成乙炔型维 A 酸

李治章¹, 顾 峥², 张 荣², 吴运东², 王小勇¹, 蒋海明¹, 向建南²

(1. 湖南科技学院化学系, 永州 425100; 2. 湖南大学化学传感与计量学国家重点实验室, 长沙 410082)

摘要 合成了一种新型乙炔型维 A 酸类化合物, 拓展了该类碘代芳香羧酸与苯乙炔直接偶联的无铜 Sonogashira 反应. 以对溴苯甲酸为底物, 研究了无铜条件下 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 的催化性能, 在 10 倍量的哌啶中, 对溴苯甲酸、苯乙炔和摩尔分数为 4% 的 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 在 85 °C 下反应 20 min 得到 99% 的偶联分离产率, 总收率 72%. 本方法也适用于相关乙炔型 RAs 分子的合成, 具有操作简单、产率高等优点.

关键词 乙炔型维 A 酸; Sonogashira 反应; $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 催化剂

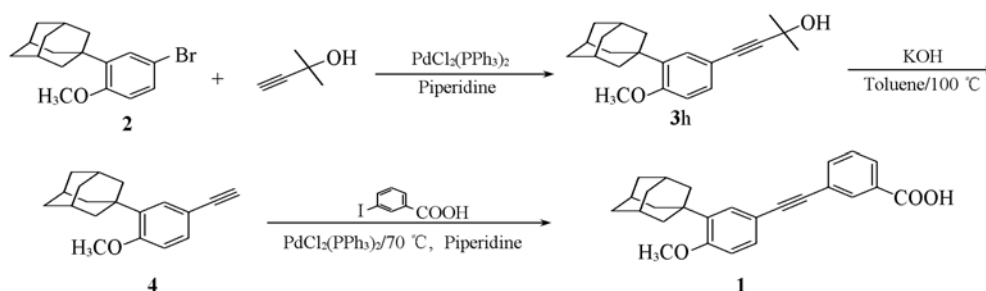
中图分类号 O627.8

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2009)03-0502-04

13-*cis*-维 A 酸或称异维 A 酸(13-*cis*-RA)是维生素 A 的一种代谢物, 对上皮组织的正常生长和抑制肿瘤的发生有重要作用^[1-3]. 研究发现, 天然的 13-*cis*-RA 由于含有构型易变的共轭多烯链, 能够以多种构型同时与细胞中的 RARs 和 RXRs 结合. 然而各种 RAs 受体亚型都有各自在组织中的分布特点和功能, 因此当 RAs 的构型不限定时, 它将有可能在非患病组织中产生副作用. 通过在 RAs 分子中引入刚性构型的炔键, 将大大增加其构型限定性, 使其只能以唯一构型与某一特定 RAs 受体亚型进行结合而发挥作用, 大大增加了 RAs 分子的受体选择性, 进而改善疗效^[4]. 由于炔键的引入能大大增加 RAs 分子的受体选择性, 因此近年来药物化学家们对乙炔型 RAs 进行了大量的研究, 并已经合成出了很多具有良好受体选择性的乙炔型 RAs^[5-8]. 所用方法大都是先将卤代芳香羧酸酯化保护, 偶联之后再水解释放出羧基. 由于羧酸根负离子是强供电子基, 钝化芳卤, 使其难以与催化活性物种 $[\text{Pd}^0]$ 进行氧化加成反应. 目前, 直接将卤代芳香羧酸与芳基乙炔偶联的 Sonogashira 反应鲜见报道^[9].

本文考察了对溴苯甲酸的无铜 Sonogashira 反应体系, 在 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 为催化剂、哌啶为碱的反应条件下, 将卤代芳香羧酸与芳基乙炔直接偶联, 高收率、快速合成了一种新型乙炔型维 A 酸化合物(1). 合成路线见 Scheme 1.



Scheme 1 Synthetic routes of compound 1

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 按文献[10]方法制备; 化合物 2 为实验室自制^[11]; 其它所有溶剂和试剂均为市售分

收稿日期: 2008-06-24.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20472018)、教育部博士点基金(批准号: 20060532022)和湖南省自然科学基金(批准号: 07JJ3019)资助.

联系人简介: 向建南, 男, 博士, 教授, 主要从事有机合成与催化和靶向药物研究. E-mail: jnxiang@hnu.cn

析纯试剂. LabTech UV2000 型紫外光谱仪; FD-5DX 红外光谱仪(KBr 压片); Varian INOVA-400 型核磁共振仪, TMS 为内标; Thermo-Finnigan LCQ-Advantage 质谱仪; RY-1 型显微熔点仪; 烟台市芝罘黄务硅胶开发试剂厂生产的薄层层析硅胶板(GF254).

1.2 实验过程

1.2.1 钯催化苯乙炔与卤代芳香羧酸的无铜 Sonogashira 偶联反应的典型操作 在 25 mL 圆底烧瓶中加入对溴苯甲酸(1.24 g, 5.00 mmol)、苯乙炔(0.51 g, 5.00 mmol)、哌啶(5 mL, 50.00 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.14 g, 0.20 mmol). 在磁力搅拌下将烧瓶置于预热至 85 °C 的油浴中, 搅拌反应 20 min, 加入体积分数为 15% 的 HCl 调节反应液的 pH 值为 1. 用乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 萃取液用水洗涤(10 mL \times 2), 分液. 有机相用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩即得粗产品, 通过硅胶(200 ~ 300 目)柱层析分离得纯品.

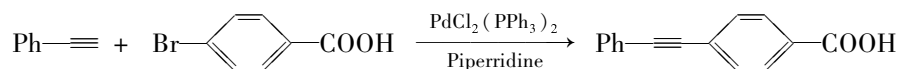
1.2.2 化合物 4 的合成 在 25 mL 圆底烧瓶中加入化合物 3h (0.53 g, 2.00 mmol)、甲苯(20 mL)和氢氧化钾(0.56 g, 10.00 mmol), 于 100 °C 搅拌反应 5 h 后停止反应. 冷却到室温, 加入饱和 NH_4Cl 溶液猝灭反应, 用 CH_2Cl_2 (20 mL \times 3)萃取, 无水硫酸镁干燥. 过滤后浓缩除去溶剂, 残余物通过硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物(4)0.411 g, 产率 90%, 熔点 121 ~ 122 °C; $R_f = 0.9$ [V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 8:1], $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.36(d, 1H, $J = 2.0$ Hz, 2-Phenyl H), 7.33(dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 6-Phenyl H), 6.79(d, 1H, $J = 8.4$ Hz, 5-Phenyl H), 3.84(s, 3H, — OCH_3), 2.98(s, 1H, Ethynyl H), 2.07(s, 9H, 1-Adamantyl H), 1.76(s, 6H, 1-Adamantyl H).

1.2.3 化合物 1 的合成 在 25 mL 圆底烧瓶中加入间碘苯甲酸(1.24 g, 5.00 mmol)、化合物 3h (1.62 g, 5.00 mmol)、哌啶(5 mL, 50.00 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.07 g, 0.10 mmol), 在磁力搅拌下将烧瓶置于预热至 70 °C 的油浴中, 搅拌反应 10 min. 加入 15% 的 HCl 调节反应液的 pH 值为 1. 用乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取, 萃取液用水洗涤(10 mL \times 2), 分液. 有机相用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩即得粗产品, 通过硅胶(200 ~ 300 目)柱层析分离得黄色固体化合物(1)1.09 g, 产率 99%, 熔点 248 ~ 250 °C; $R_f = 0.6$ [V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 1:1]; UV(CH_3OH), $\lambda_{\text{max}} = 294$ nm; IR(KBr film), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3434(bw), 1680(vs), 1605(m), 1575(m), 1491(m), 1448(s), 1412(m), 1322(s), 1296(s), 912(m), 820(w), 754(s), 680(s); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO), δ : 13.17(br s, 1H, —COOH), 8.04(s, 1H, H2), 7.93(d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H4), 7.75(d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H6), 7.55(t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H5), 7.44(dd, 1H, $J = 8.4, 1.6$ Hz, H'6), 7.32(d, 1H, $J = 1.6$ Hz, H'2), 7.03(d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H'5), 3.84(s, 3H, — OCH_3), 2.05(s, 9H, 1-Adamantyl H), 1.73(s, 6H, 1-Adamantyl H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO, DEPT), δ : 166.5, 159.0, 135.0, 131.7, 112.3, 90.9, 86.6, 55.3(CH); 137.9, 131.2, 130.6, 129.6, 129.1, 128.8, 123.2, 113.5, 28.2(3); 36.4(3), 36.3(3)(CH_2); 55.2(CH_3); MS(APCI), m/z : 387.2 [M + H] $^+$, 419.1 [M + H + CH_3OH] $^+$; 元素分析(%), $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 计算值): C 80.78(80.80), H 6.75(6.78).

2 结果与讨论

2.1 反应条件的选择

以对溴苯甲酸为底物, 研究了无铜条件下 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 的催化性能, 结果列于表 1, 反应式如下:



在 10 倍量的哌啶中, 将对溴苯甲酸、苯乙炔和 4% (摩尔分数) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 在 85 °C 下反应 20 min, 得到最佳(99%)的偶联分离产率. 在实际操作过程中, 由于没有 CuI 的引入, 不会发生炔铜氧化 Glaser 偶联反应^[12], 体系可以不需要惰性气体的保护. 另外, 还研究了体系中碱的作用, 结果表明, 三乙胺和二异丙胺也有较好的效果, 但使用无机碱 Na_2CO_3 则没有产物生成.

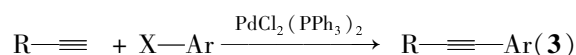
Table 1 Screening of conditions for 4-bromobenzoic acid and phenylacetylene

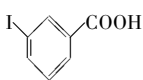
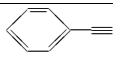
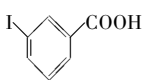
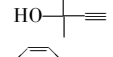
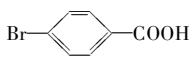
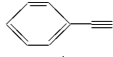
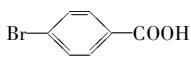
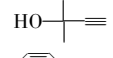
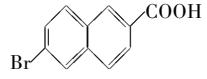
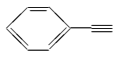
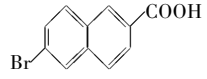
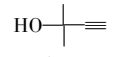
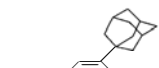
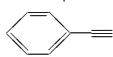
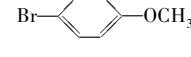
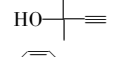
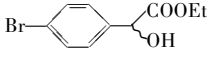
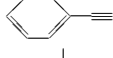
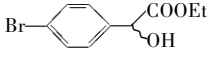
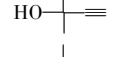
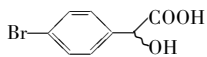
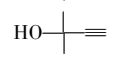
Entry ^a	w(Catalyst) (%)	Base(n/mol)	t/min	t/°C ^b	Yield(%) ^c
1	4	Piperidine(5)	24h	25	0
2	2	Piperidine(5)	10	70	33
3	4	Piperidine(5)	10	70	40
4	4	Piperidine(10)	10	70	46
5	4	Piperidine(10)	10	85	70
6	4	Piperidine(10)	20	85	99
7	4	Piperidine(10)	30	85	97
8	4	Piperidine(20)	20	85	72
9	4	Piperidine(50)	20	85	55
10	4	Et ₃ N(10)	20	85	90
11	4	(i-Pr) ₂ NH(10)	20	85	93
12	4	Na ₂ CO ₃ (10)	20	85	0

a. Unless otherwise indicated, the reaction conditions were as follows: 4-bromobenzoic acid(1 mmol), phenylacetylene(1 mmol) and base; b. the reaction mixture was placed in an oil bath at stated temperature and held there for the allotted time; c. isolated yield based on 4-bromobenzoic acid.

2.2 不同底物的反应

对不同底物的反应, 采用 PdCl₂(PPh₃)₂ 为催化剂, 哌啶为碱, 通过不同反应条件的改变, 实现了高效、稳定的无铜 Sonogashira 反应, 结果见表 2, 反应式如下:

**Table 2** Screening of conditions for the copper-free Sonogashira coupling

Entry	Aryl halide	Alkyne	w(Catalyst) (%)	t/°C ^a	t/min	Product	Yield(%) ^b
1			2	70	10	3a	99
2			2	70	10	3b	99
3			4	85	20	3c	99
4			4	85	20	3d	95
5			4	85	20	3e	97
6			4	85	20	3f	94
7			4	85	20	3g	75
8			4	85	20	3h	81
9			4	85	20	3i	80
10			4	85	20	3j	76
11			4	85	20	3k	66

a. Reactions were run using 1 mmol aryl halides, 1 mmol terminal alkynes and 10 mmol base. The reaction mixture was placed in an oil bath at stated temperature and held there for the allotted time; b. isolated yield based on ArX.

在最佳反应条件下, 碘代或溴代芳香羧酸和端炔可以得到理想的产物. 碘代羧酸和酯的活性要大于溴代羧酸和酯. 碘代芳香羧酸由于碘原子是一个很好的离去基团, 即便在 COO⁻ 供电子效应的影响下仍具有很高的活性, 在 2% PdCl₂(PPh₃)₂ 催化下, 于 70 °C 下反应 10 min 得到 99% 的偶联产率; 溴代芳香羧酸由于溴原子的离去能力相对较弱, 在 COO⁻ 供电子效应的影响下更难离去, 因此产率更低, 但通过实验探索新的端炔与卤代芳香羧酸交叉偶联的反应条件有效地提高了反应收率; 氯代芳香羧酸由于其活性通常较低, 在该反应条件下没有产物生成.

苯甲酸在邻位有卤代基时进行 Sonogashira 偶联反应, 易发生炔负离子与羧基的环合反应, 传统工艺上需经过羧基的保护和脱保护过程, 将大大降低反应总收率. 通过对不同卤代芳香羧酸和酯的考察

发现, 在该条件下, 间位或对位上有羧基的卤代烃的羧基可保持结构的稳定, 而且反应条件温和, 产率高, 后处理简单, 可广泛应用于含芳香羧酸化合物的合成.

本文利用并拓展了碘代芳香羧酸与苯乙炔直接偶联的无铜 Sonogashira 反应, 经 3 步反应, 以 72% 的总产率合成了新型乙炔型维 A 酸类化合物 **1**, 与传统的 Sonogashira 反应中羧基的保护、脱保护步骤相比, 该体系一步完成, 有效地提高了合成路线的总收率. 但该方法只适用于碘代或溴代芳香羧酸与端炔的偶联反应.

参 考 文 献

- [1] XIANG Jian-Nan(向建南), CHEN Chao-Yue(陈超越), JIANG Li-Hui(蒋历辉), *et al.*. Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J], 2007, **28**(8): 1497—1502
- [2] LIU Xi-Yang(刘西洋), LIANG Sheng-Zong(梁盛宗), XIANG Jian-Nan(向建南), *et al.*. Acta Chim. Sinica(化学学报) [J], 2008, **66**(9): 1086—1090
- [3] Smith M. A. , Parkinson D. R. , Cheson B. D. , *et al.*. J. Clin. Oncol. [J], 1992, **10**(5): 839—864
- [4] Kagechika H. , Shudo K. . J. Med. Chem. [J], 2005, **48**(19): 5875—5883
- [5] Nagpal S. , Chandraratna R. A. S. . Curr. Pharm. Des. [J], 2000, **6**(9): 919—931
- [6] Beard R. L. , Klein E. S. , Standeven A. M. , *et al.*. Bioorg. Med. Chem. Lett. [J], 2001, **11**(6): 765—768
- [7] Johnson A. T. , Wang L. , Gillett S. J. , *et al.*. Bioorg. Med. Chem. Lett. [J], 1999, **9**(4): 573—576
- [8] Standeven A. M. , Escobar M. , Wang L. , *et al.*. Bioorg. Med. Chem. [J], 1999, **7**(7): 1321—1338
- [9] Kobayashi K. , Kobayashi N. , Ikuta M. , *et al.*. J. Org. Chem. [J], 2005, **70**(2): 749—752
- [10] King A. O. , Negishi E. , Villani F. J. , *et al.*. J. Org. Chem. [J], 1978, **43**(2): 358—360
- [11] Liu Z. C. , Xiang J. N. . Org. Process Res. Dev. [J], 2006, **10**(2): 285—288
- [12] Siemsen P. , Livingston R. C. , Diederich F. . Angew. Chem. Int. Ed. [J], 2000, **39**(15): 2632—2657

New Method for the Preparation of Acetylenic Retinoids

LI Zhi-Zhang¹, GU Zheng², ZHANG Rong², WU Yun-Dong², WANG Xiao-Yong¹,
JIANG Hai-Ming¹, XIANG Jian-Nan^{2*}

(1. Department of Chemistry, Hunan University of Science and Engineering, Yongzhou 425100, China;
2. State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, Hunan University, Changsha 410082, China)

Abstract Acetylenic RAs is a kind of important drug for treating cancer. In this paper, a novel acetylenic retinoids was synthesized and a directly copper-free Sonogashira coupling between iodoaryl acid and phenylacetylene was developed. In the absence of Cu(I), the catalytic coupling of haloaryl carboxylic acids or unactivated aryl bromides with terminal alkynes were shown to occur in the presence of 10 multiple piperidine at 85 °C within 20 min with PdCl₂(PPh₃)₂ as catalyst in good yields. The overall yield was 72%. Due to the fact that the reaction is simple and the yield is high, it is applicable to synthesis of other acetylenic RAs.

Keywords Acetylenic retinoids; Sonogashira reaction; PdCl₂(PPh₃)₂ catalyst

(Ed. : H, J, Z)