

肿瘤血管生成抑制剂 CA-4的合成

杨兆琪, 邱国福, 梁淑彩, 胡先明* (武汉大学药学院, 武汉 430072)

摘要:目的 合成针对肿瘤血管的新一代高效低毒抗癌物质 CA-4,并改进工艺。方法 本文以廉价的异香兰素为起始原料,经过 Wittig等六步反应合成 CA-4。结果 所得产物经 IR和¹HNMR确证。结论 原料廉价,工艺易过渡于工业生产。

关键词:抗肿瘤;合成

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2005)03-0210-02

Synthesis of tumour vascular inhibitor CA-4

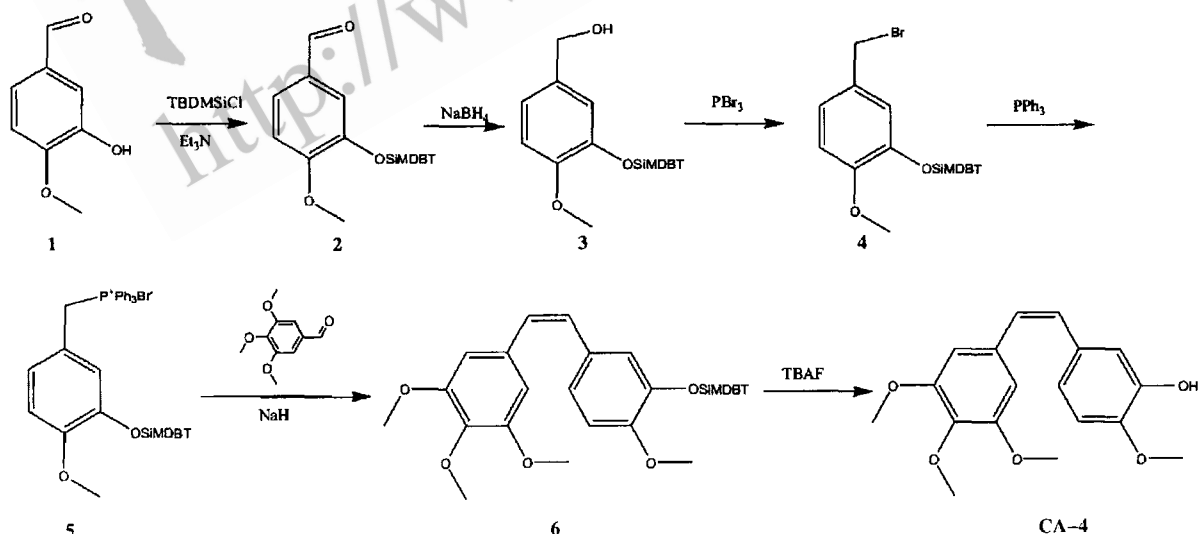
YANG Zhao-qi, QIU Guo-fu, LIANG Shu-cai, HU Xian-ming* (College of Pharmacy, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide a new process for preparing CA-4 used as an agent for anti-tumour. **METHOD** The product was synthesized from inexpensive isovanillin by six-step reactions. **RESULT** The chemical structure of the product was determined by IR and ¹HNMR. **CONCLUSION** The method is suitable for industry.

KEY WORDS: anti-tumour; synthesis

肿瘤的脉管系统是新一代抗癌药“攻击”的靶点^[1]。许多研究者认为阻碍养分的供给能抑制肿瘤生长^[2]。Combrertastatin-4 (CA-4)是从南非的一种灌木 (*Combretum caffrum*)中分离出来的一个活性组分^[3],它是针对肿瘤血管而发展的新一代高效低毒的抗癌物质,它的临床试验结果已经显示出具有发展潜力^[4]。CA-4对肿瘤细胞的血管系统不仅具有破坏作用,而且具有很高的选择性,并且在十分之一的最大耐受剂量时就可发生作用^[5],CA-4的高效和低毒预示着它将被广泛研究。

本工作以价格低廉的异香兰素 1 为起始原料,先将 1 用硅烷进行保护,然后还原、溴代、成盐,再与 3,4,5-三甲氧基苯甲醛进行 Wittig 反应,脱保护得到目标产物。有报道^[6]在保护 1 时用 *N,N*-二异丙基乙基胺作为除酸剂,本实验使用便宜的三乙胺代替,而且后处理也得到简化,产率基本不变。其余各步反应后处理也相应简化,并且在进行 Wittig 反应时用氢氧化钠代替正丁基锂,更适合工业化生产,而且使反应温度不必控制在 -78℃,现只需维持在 -10~0℃。最后用四丁基氟化胺 (TBAF) 脱保护基得到目标产物。



作者简介:杨兆琪,武汉大学药学院,硕士研究生,从事药物设计和合成研究

*通讯作者:胡先明,武汉大学药学院教授,博导 Tel: 027-62754023 E-mail: xmhu@email.whu.edu.cn

实验部分

熔点用 XT-4 显微熔点仪测定,温度未校正; Varian Mercury 300 核磁共振仪, TMS 作为内标; The mo Nicolet Nexus 470 FT-IR 傅立叶变换红外光谱仪; 溶剂除特别说明外均为市售商品。

3-[叔丁基二甲基硅]氧代]-4-甲氧基苯甲醛 (2) 1 (5.0g, 32.87mmol) 溶于 65mL DMF 中, 加入 6.8mL 三乙胺, 通入氩气, 搅拌 10min。然后反应瓶放在水浴中加入 (6.4g, 42.74mmol) 叔丁基二甲基氯硅烷, 搅拌反应 1h 后加入 25mL 冰水搅拌 10min, 加入 65mL 乙醚和 12mL 饱和碳酸氢钠溶液搅拌 15min^[6]。有机层用 2×12mL 水洗, 2×12mL 饱和碳酸氢钠溶液洗, 2×12mL 水洗。最后用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得到均一的透明液体 2 (8.45g, 96%)。IR (KBr cm⁻¹) 2956, 2931, 2858, 1692, 1593, 1511, 1438, 1282, 850。

3-[叔丁基二甲基硅]氧代]-4-甲氧基苯甲醇 (3) 2 (8.45g, 31.76mmol) 溶于 40mL 乙醇, 将硼氢化钠 (3g, 79.37mmol) 溶于 60mL 乙醇中并在搅拌下滴加入 2 的乙醇溶液中, 30min 滴完。搅拌 2h, 除去溶剂^[7]。然后加入氢氧化钠的稀溶液, 再用 2×60mL 乙醚萃取。最后除去溶剂得到透明液体 3 (8.1g, 95%)。IR (KBr cm⁻¹) 3350, 2955, 2931, 2858, 1511, 1287, 1271, 1256, 848。

3-[叔丁基二甲基硅]氧代]-4-甲氧基苄溴三苯基磷盐 (5) 3 (8.1g, 30mmol) 溶于 80mL 二氯甲烷中, 并冷却到 0℃, 在搅拌下, 将此溶液滴入三溴化磷 (8.19g, 30mmol) 溶于 30mL 二氯甲烷的溶液。滴完后, 再搅拌 15min。用 2×65mL 饱和碳酸氢钠溶液洗, 2×65mL 饱和盐水洗, 2×65mL 蒸馏水洗, 再用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂^[8], 得到略带棕色的透明液体 3-[叔丁基二甲基硅]氧代]-4-甲氧基苄溴 4 (7.6g)。因为 4 对光和热都敏感, 故马上进行下一步, 不再进一步提纯。将 4 (7.6g, 22.96mmol) 溶于 80mL 甲苯, 再加入三苯基膦 (6g, 22.96mmol) 搅拌 10min, 加热回流 2h, 然后停止加热室温搅拌 20h, 将白色粉末滤出, 真空干燥得白色固体 5 (13.2g, 73.6%), mp: 210~213℃ (文献 209~214℃)。

3'-[叔丁基二甲基硅]氧代]-3,4,4',5'-四甲氧基-(Z)-二苯乙烯 (6) 5 (2g, 3.37mmol) 和 2 (0.66g, 3.37mmol) 溶于 50mL 二氯甲烷 (精制过), 搅拌通入氩气, 反应瓶浸入冰盐浴中。然后加入 (1.07g, 26.96mmol) 60% 的氢化钠。搅拌 16h 后慢慢滴加 50mL 水, 再用 100mL 二氯甲烷萃取, 用 3×50mL 饱和盐水洗有机层, 用无水硫酸钠干燥, 再除去溶剂^[9], 得到略带黄色的油状物。最后用石油醚:醋酸乙酯 = 10:1 过柱提纯得到 6 (0.6g, 42%)。IR (KBr cm⁻¹) 2955, 2927, 1577, 1508, 1462, 1278, 1237, 844。¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.05 (s, 6H Si(CH₃)₂), 0.99 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 3.73 (s, 6H, 2

(OCH₃)₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 6.40 (d, 1H, =CH), 6.45 (d, 1H, =CH), 6.48 (s, 2H, PhH), 6.70~6.85 (m, 3H, PhH)。

CA-4 6 (1.5g, 3.48mmol) 溶于 40mL 无水四氢呋喃, 然后加入四丁基氟化胺 (0.91g, 3.48mmol)。通入氩气, 室温搅拌, 用薄层层析确定反应终点^[10]。到反应终点后加入 20g 冰, 然后加入 100mL 乙醚。有机层用水洗, 再用无水硫酸钠干燥有机层。除去溶剂, 最后用石油醚:醋酸乙酯 = 3:2 过柱得到 CA-4 (1g, 90%)。IR (KBr cm⁻¹) 3426, 3001, 2936, 1581, 1507, 1453, 1272, 1129。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.69 (s, 6H, (OCH₃)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 5.53 (s, 1H, OH), 6.40 (d, 1H, =CH), 6.47 (d, 1H, =CH), 6.52 (s, 2H, PhH), 6.72 (d, 1H, PhH), 6.80 (d, 1H, PhH), 6.92 (s, 2H, PhH)。

参考文献

- [1] Berinaga M. Designing the therapies that target tumour blood vessels [J]. Science, 1997, 275(5299): 482.
- [2] Hori K, Saito S, Kubota K. A novel combretastatin A-4 derivative, AC7700, strongly stanches tumour blood flow and inhibits growth of tumours developing various tissues and organs [J]. Br J Cancer, 2002, 86(10): 1604.
- [3] Liou JP, Chang CW, Song JS, *et al*. Synthesis and structure-activity relationship of 2-amino benzophenone derivatives as antitumor agents [J]. J Med Chem, 2002, 45(12): 2556.
- [4] Keira G, John A H, Nicholas JL, *et al*. Structural requirements for the interaction of combretastatins with tubulin: how important is the trimethoxy unit [J]. Org Biomol Chem, 2003, 1(6): 3033.
- [5] Dark GG, Hill SA, Prise VE, *et al*. Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumour vasculature [J]. Cancer Res, 1997, 57(11): 1829.
- [6] Pettit GR, Singh SB. Synthesis of natural (-)-combretastatin [J]. J Org Chem, 1985, 50(18): 3404.
- [7] Singh SB, Pettit GR. Synthesis of isocombretastatins A-C [J]. Synth Commun, 1987, 17(7): 877.
- [8] Singh SB, Pettit GR. Isolation structure and synthesis of Combretastatin C-1 [J]. J Org Chem, 1985, 54(17): 4105.
- [9] Kevin GP, Maria PM, Victor MV, *et al*. Synthesis and biological evaluation of aryl azide derivatives of Combretastatin A-4 as molecular probes for tubulin [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2000, 8(21): 2417.
- [10] Pettit GR, Singe SB, Boyd MR, *et al*. Antineoplastic agent 291. Isolation and synthesis of combretastatin A-4, A-5, A-6 [J]. J Med Chem, 1995, 38(10): 1666.

收稿日期: 2004-12-07