

7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1H)-酮的合成工艺改进^Δ

史疆*,地里夏提·白克力,张晨,鄂晓,尹东锋,王晓锋*(新疆军区总医院药剂科,乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0746-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.06

摘要 目的:改进7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1H)-酮的合成工艺。方法:以2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮为起始原料,通过氯代、亲核取代、二芳胺烷基化和硝基还原环合等反应对7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1H)-酮的合成工艺进行改进,并考察其收率。结果:7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1H)-酮的结构经核磁共振氢谱和电喷雾质谱确证,总收率为43.5%,较改进前的20.2%提高了23.3%。结论:改进后的工艺更简单,条件更温和,适合实验室研究的批量制备。

关键词 7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1H)-酮;合成工艺;2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮;改进

Improvement of the Synthesis Technology of 7-methoxy-4-(2-methyl-4-quinazoliny)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ketone

SHI Jiang, DILIXIATI·Baikeli, ZHANG Chen, E Xiao, YIN Dongfeng, WANG Xiaofeng (Dept. of Pharmacy, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the synthesis technology of 7-methoxy-4-(2-methyl-4-quinazoliny)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ketone. METHODS: Using 2-methyl-4(3H)-quinazolone as starting material, the synthesis technology of 7-methoxy-4-(2-methyl-4-quinazoliny)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ketone was improved by chlorination, nucleophilic substitution, diarylamine alkylation and nitro reductive cyclization. The yield of it was investigated. RESULTS: The structure of 7-methoxy-4-(2-methyl-4-quinazoliny)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ketone had been verified by ¹H-NMR and ESI-MS. The yield was 43.5% and improved by 23.3% compared to 20.2% before improvement. CONCLUSIONS: Improved technology is simpler and milder, which is suitable for the batch preparation of laboratory study.

KEYWORDS 7-methoxy-4-(2-methyl-4-quinazoliny)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-ketone; Synthesis technology; 2-methyl-4(3H)-quinazolone; Improvement

7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1H)-酮为笔者在2012—2014年发现,是在系列微管聚集抑制剂——2-甲基-4-(*N*-芳基-4-饱和稠环叔胺)取代喹唑啉化合物^[1-4]的基础上,通过结构修饰得到的一种新型高活性抗肿瘤小分子化合物。该化合物作用于微管蛋白上秋水仙碱结合位点,其抑制微管聚集的半数有效浓度为0.77 μmol/L^[3,5]。在美国国家癌症研究所(NCI)进行的60株不同人源肿瘤细胞的生殖抑制活性试验中,发现7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1H)-酮对其中的54株肿瘤细胞显示出<3 nmol/L的半数生长抑制浓度^[6]。动物体内实验显示,给予人肺癌异种移植模型裸鼠1.0 mg/kg该化合物后,裸鼠肿

瘤体积缩小程度与给予15 mg/kg紫杉醇的效果相当^[3]。目前,该化合物已申请了相关专利保护并已授权^[7],现已正在进行相关临床前研究。为了大量合成该化合物以满足临床试验需要,笔者对原合成路线进行了改进,将原有的5步反应精简为4步,所有反应无需加热,在冰浴冷却或室温条件下即可进行,现将其改进的合成方法介绍如下。

1 材料

1.1 仪器

RY-I型熔点仪(天津市天分分析仪器厂);JNM-ECA-400型超导核磁共振(NMR)仪(日本电子株式会社);API-150EX型质谱仪(美国ABI公司)。

1.2 药品与试剂

N,N-二异丙基乙基胺(纯度:99.5%)、*N*-甲基吗啉(纯度:99.5%)、溴乙酸乙酯(纯度:97%)、氯化钠(分散在矿物油中,含量:60%)、钯碳(10% Pd,还原型,含水约55%)、2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮(纯度:97%)、2-硝基-4-甲氧基苯胺(纯度:98%)均购自北京百灵威科技有限公

Δ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(No.2015211C239)

* 主管药师。研究方向:医院制剂。电话:0991-4992854。E-mail:puyuan135@126.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:抗肿瘤药物的设计与合成。电话:0991-4992862。E-mail:wxf_amms@126.com

司;三氯氧磷、无水硫酸钠、碳酸氢钠、盐酸、碳酸钠、氯化钠、*N,N*-二甲基甲酰胺、异丙醇、乙酸乙酯、环己烷、甲醇、乙腈、乙酸均为分析纯,均购自新疆安谱实验器材有限公司;GF254硅胶板和柱层析硅胶(200目)购自青岛海洋化工有限公司。

2 方法与结果

2.1 合成路线

原合成路线中,通过氯代、芳胺亲核取代、催化氢化、氯乙酰化、分子内炔化反应制备7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(化合物1),其收率为20.2%^[3,8]。化合物1的原合成路线见图1。

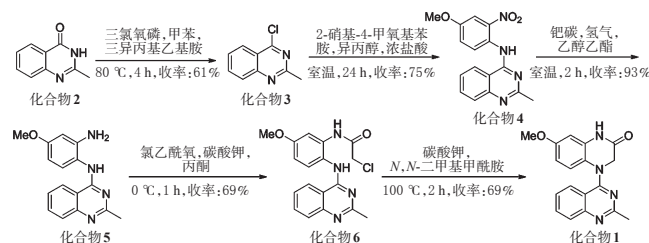


图1 7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(化合物1)的原合成路线

Fig 1 The previous synthesis route of 7-methoxy-4-(2-methyl-4-quinazolinyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-ketone (compound 1)

通过参考相关文献资料^[9-10],将原合成路线中化合物3的合成条件进行了优化,不需加热,室温下即可反应。对化合物4首先进行烷基化得到化合物7,化合物7通过催化氢化反应后直接得到7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(化合物1),总收率为43.5%。化合物1的改进合成路线见图2。

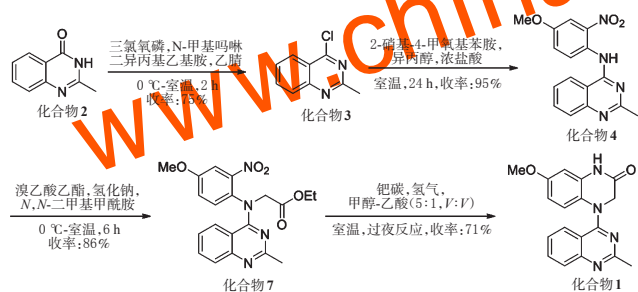


图2 7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(化合物1)的改进合成路线

Fig 2 The improved synthesis route of 7-methoxy-4-(2-methyl-4-quinazolinyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-ketone (compound 1)

2.2 改进后的合成方法

2.2.1 2-甲基-4-氯喹唑啉(化合物3)的制备 将2-甲基-4(3*H*)-喹唑啉酮11.2 g(70 mmol)(化合物2)悬浮于乙腈400 mL中,加入*N,N*-二异丙基乙基胺24 mL(140 mmol)和*N*-甲基吗啉1.4 mL(13 mmol),冰浴冷却至0 °C时滴加三氯氧磷13 mL(140 mmol),滴加过程中温

度不超过5 °C,滴毕,撤去冰浴,继续在室温下反应2 h。待反应完全后,向上述反应液中加入1 L乙酸乙酯-环己烷(1:9, *V/V*)的混合溶剂,搅拌10 min,后分别加入饱和碳酸氢钠溶液200 mL和水200 mL,分离有机相和水相,水相继续用上述比例的乙酸乙酯-环己烷的混合溶剂萃取2次,每次300 mL。合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,加入无水硫酸钠干燥过夜,后减压蒸干溶剂,得白色固体化合物3[9.37 g, 收率:75%, 熔点(mp):80~82 °C]。核磁共振氢谱(¹H-NMR)(CDCl₃, 400 M)示:δ(ppm)2.87(3H, s, 2-CH₃), 7.67(1H, m, ArH-6), 7.93(1H, m, ArH-7), 7.98(1H, d, *J*=8.4 Hz, ArH-5), 8.24(1H, d, *J*=8.4 Hz, ArH-8)。

2.2.2 2-甲基-4-(2-硝基-4-甲氧基)苯胺基喹唑啉(化合物4)的制备 将2-硝基-4-甲氧基苯胺2.53 g(15 mmol)溶于异丙醇50 mL中,加入2-甲基-4-氯喹唑啉(化合物3)2.68 g(15 mmol),滴入浓盐酸0.5 mL,于室温下搅拌24 h。减压除去异丙醇,加水50 mL,用饱和碳酸氢钠溶液调pH至中性,抽滤,干燥,得橙色固体化合物4(4.42 g, 收率:95%, mp:174~176 °C)。¹H-NMR(CDCl₃, 400 M)示:δ(ppm)2.77(3H, s, 2-CH₃), 3.91(3H, s, OCH₃), 7.37(1H, dd, *J*=9.6 and 8.2 Hz, ArH-5), 7.06(1H, t, *J*=7.6 Hz, ArH-6), 6.62(1H, d, *J*=8.8 Hz, ArH-5), 7.77(1H, d, *J*=3.2 Hz, ArH-3'), 7.83(1H, t, *J*=7.6 Hz, ArH-7), 8.04(1H, d, *J*=7.6 Hz, ArH-8), 9.37(1H, d, *J*=9.6 Hz, ArH-6'), 11.22(1H, brs, NH); 电喷雾质谱(ESI-MS)示:质荷比(*m/z*)311.1 [M+H]⁺。

2.2.3 *N*-(4-甲氧基-2-硝基苯基)-*N*-(2-甲基-4-喹唑啉基)甘氨酸乙酯(化合物7)的制备 将2-甲基-4-(2-硝基-4-甲氧基)苯胺基喹唑啉(化合物4)1.55 g(5 mmol)溶于15 mL无水*N,N*-二甲基甲酰胺中,冰浴冷却后分批加入氢化钠0.6 g(分散在矿物油中,含量:60%, 15 mmol),15 min后加入溴乙酸乙酯1.66 mL(15 mmol),30 min后撤去冰浴,升温至室温继续反应6 h。将反应液倒入冰水100 mL中,用乙酸乙酯萃取3次,每次100 mL,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,加入无水硫酸钠干燥过夜。减压除去乙酸乙酯,得深褐色固体物,抽滤,用少许乙酸乙酯洗涤,干燥,得黄褐色的固体物化合物7(1.71 g, 收率:86%, mp:236~238 °C)。¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz)示:δ(ppm)1.29(t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.35(s, 3H, 2-CH₃), 3.86(s, 3H, OCH₃), 4.28(q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH₂), 4.69(s, 2H, NCH₂), 6.99(d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH-5), 7.12(dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 1H, ArH-5'), 7.41(t, *J*=7.2 Hz, 1H, ArH-6), 7.45(d, *J*=2.8 Hz, 1H, ArH-3'), 7.58(t, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH-7); ESI-MS示:*m/z* 397.1 [M+H]⁺。

2.2.4 7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(化合物1)的制备 将*N*-(4-甲氧基-2-硝基苯基)-*N*-(2-甲基-4-喹唑啉基)甘氨酸乙酯(化合物7)

1.98 g (5 mmol)溶于甲醇 25 mL 和乙酸 5 mL 的混合溶剂中,加入 1 g 钨碳(含水约 55%),用氢气将反应瓶中气体置换 2 次后于室温下反应过夜。用硅藻土滤除钨碳,减压除去甲醇,得到油状物,再加入水 20 mL,用碳酸钠溶液调 pH 至 7~8。用乙酸乙酯萃取 3 次,每次 50 mL,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,加无水硫酸钠干燥过夜,后减压除去乙酸乙酯,粗品经柱色谱分离[丙酮-环己烷(1:1, V/V)]并用甲醇重结晶后得粒状黄色固体化合物 1 (1.14 g, 收率: 71%, mp: 233~234 °C)。¹H-NMR(CDCl₃, 400 M)示: δ(ppm) 2.78(3H, s, 2-CH₃), 3.81(3H, s, OCH₃), 4.68(2H, s, CH₂), 6.40(1H, dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, ArH-6'), 6.57(1H, d, *J*=2.8 Hz, ArH-8'), 6.62(1H, d, *J*=9.2 Hz, ArH-5'), 7.22(1H, m, ArH-6), 7.48(1H, d, *J*=8.4 Hz, ArH-5), 7.70(1H, m, ArH-7), 7.88(1H, d, *J*=8.4 Hz, ArH-8), 8.63(1H, brs, NH); ESI-MS 示: *m/z* 321.1 [M+H]⁺。

3 讨论

以往用 2-甲基-4(3*H*)-喹唑啉酮(化合物 2)制备 2-甲基-4-氯喹唑啉(化合物 3)的研究中^[9],一般采用苯或甲苯为溶剂,待加热至 60 °C 时加入三氯氧磷,后再加热至约 80 °C 时持续反应数小时,得到的反应物在后处理时,常采用乙酸乙酯直接萃取。由于萃取液中混有反应溶剂,且减压时需要的温度相对较高,这些均增加了试验中氯代物被氧化破坏的可能性。有研究发现,苯或甲苯作为溶剂处理后得到的 2-甲基-4-氯喹唑啉(化合物 3)为褐色固体,收率为 61%^[9]。由于 2-甲基-4-氯喹唑啉(化合物 3)比较活泼,一般不需纯化即可行下步反应。在原合成路线中,2-甲基-4-(2-硝基-4-甲氧基)苯胺基喹唑啉(化合物 4)的收率仅有 75%,其原因主要为得到的 2-甲基-4-氯喹唑啉(化合物 3)纯度不高,且混有反应和后处理过程中原料或其本身被破坏生成的杂质。在本试验中,通过参考相关文献^[10],以乙腈为溶剂、二异丙基乙基胺为缚酸剂、*N*-甲基吗啉为催化剂,在室温下即可快速反应。由于不需加热,因此减少了反应中试剂被氧化的可能性;同时,由于乙腈易溶于水,而 2-甲基-4-氯喹唑啉(化合物 3)的极性较小,故采用极性较小的混合溶剂[乙酸乙酯-环己烷(1:9, V/V)]萃取,得到的萃取液经减压干燥即可得到纯度较高的 2-甲基-4-氯喹唑啉(化合物 3),并使 2-甲基-4-(2-硝基-4-甲氧基)苯胺基喹唑啉(化合物 4)的收率提高至 95%。

在原合成路线中,2-甲基-4-(2-氯乙酰氨基-4-甲氧基)苯胺基喹唑啉(化合物 6)进行分子内炔化反应后可得到 7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1*H*)-酮(化合物 1),但为避免环合时发生副反应,需先将 2-甲基-4-(2-氯乙酰氨基-4-甲氧基)苯胺基喹唑啉(化合物 6)进行纯化。环合反应一般需在 80~100 °C 条件下进行,反应中需增加溶剂的使用量以避免发生分子间的炔化反应。在改进后的合成路线中,2-甲基-4-

(2-硝基-4-甲氧基)苯胺基喹唑啉(化合物 4)在强碱氢氧化钠的作用下生成的钠盐,在室温下即可与溴乙酸乙酯发生烷基化反应得到 *N*-(4-甲氧基-2-硝基苯基)-*N*-(2-甲基-4-喹唑啉基)甘氨酸乙酯(化合物 7),由于化合物 7 极性较大且在乙酸乙酯中的溶解度较差,因此后处理时只需加入少量乙酸乙酯溶解杂质,后再抽滤便可得到较纯的化合物 7。*N*-(4-甲氧基-2-硝基苯基)-*N*-(2-甲基-4-喹唑啉基)甘氨酸乙酯(化合物 7)在钨碳催化氢还原下,硝基被还原生成氨基,后与分子内的酯键发生酯交换反应而生成分子内酰胺。本试验中,当仅以甲醇为溶剂时,并不能生成 7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1*H*)-酮(化合物 1),需加入少量乙酸以促进还原反应和酯交换反应的进行。有文献报道,在类似还原酯交换反应中,采用的混合溶剂为甲醇-乙酸(1:1, V/V)^[11],在本试验中当甲醇-乙酸体积比为 5:1 时反应可完全进行,这避免了在后处理中需要加入更多的碱去中和乙酸。7-甲氧基-4-(2-甲基-4-喹唑啉基)-3,4-二氢喹噁啉-2(1*H*)-酮(化合物 1)的粗品经柱色谱纯化及甲醇重结晶后得到最终产物。

改进后的合成路线除第二步芳胺的亲核取代与原条件相同外,对其余步骤均进行了优化,使得整个反应条件更加温和、操作更加方便、后处理更加简单,适于实验室研究的批量制备;所有化合物的结构均经核磁共振氢谱和质谱确证。

参考文献

- [1] WANG XF, WANG SB, OHKOSHI E, et al. *N*-Aryl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines: a novel class of antitumor agents targeting the colchicine site on tubulin[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 67(17): 196-207.
- [2] 关芳, 龙隆, 李微, 等. 新型微管靶向化合物 WX-127-07 体外抗肿瘤活性及作用机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(5): 702-712.
- [3] WANG XF, GUAN F, OHKOSHI E, et al. Optimization of 4-(*N*-cycloamino)phenylquinazolines as a novel class of tubulin-polymerization inhibitors targeting the colchicine site[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(4): 1390-1402.
- [4] WANG SB, WANG XF, QIN BJ, et al. Optimization of *N*-aryl-6-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines as tubulin polymerization inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(17): 5740-5747.
- [5] 关芳. 新化合物体外抗肿瘤活性及作用机制[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [6] CUI MT, JIANG L, GOTO M, et al. In vivo and mechanistic studies on antitumor lead 7-methoxy-4-(2-methylquinazolin-4-yl)-3, 4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-one and its modification as a novel class of tubulin-binding tumor-vascular disrupting agents[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(13): 5586-5598.
- [7] 谢蓝, 王晓锋, 李国雄. *N*-芳基不饱和稠环叔胺类化合物