

抗癌吲哚生物碱 TMC-205 的合成研究

孙维浩^{1,2}, 李涛^{1,2}, 王雪琴^{1,2}, 江世智^{1,2*}, 雷婷^{1,2*}

(1. 大理大学药学院, 云南 大理 671000; 2. 云南省滇西抗病原植物资源筛选研究重点实验室, 云南 大理 671000)

摘要: **目的** 以经济、简洁、高效的 Pinnick 氧化反应合成具有抗癌活性的吲哚生物碱 TMC-205。**方法** 使用 6-溴吲哚-3-甲醛作为起始原料, 经过 Heck-dehydration 反应制备底物 **2**。随后, 以 Pinnick 氧化反应最优条件合成吲哚生物碱 TMC-205。**结果** 完成了 Pinnick 氧化反应的最优条件探索, 并以 78% 的产率合成了 TMC-205。**结论** 本文提出了一种 Pinnick 氧化合成 TMC-205 的最佳方案, 为 TMC-205 及其类似物的深入研究和合成提供了有力的支撑。

关键词: TMC-205; 抗癌; 吲哚生物碱; Heck-dehydration 反应; Pinnick 氧化

中图分类号: R284.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2024)04-0054-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.04.012

Synthesis Study of Anticancer Indole Alkaloid TMC-205

SUN Weihao^{1,2}, LI Tao^{1,2}, WANG Xueqin^{1,2}, JIANG Shizhi^{1,2}, LEI Ting^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China; 2. Yunnan Key Laboratory of Screening and Research on Anti-pathogenic Plant Resources from West Yunnan, Dali 671000, China)

ABSTRACT: Objective Employ the economically, concisely, and efficiently executed Pinnick oxidation reaction for the synthesis of the indole alkaloid TMC-205, which exhibited the anticancer activity. **Methods** Starting with 6-bromoindole-3-formaldehyde as the initial material, substrate **2** was prepared through a Heck-dehydration reaction. Subsequently, under the optimized conditions of the Pinnick oxidation reaction, the indole alkaloid TMC-205 was synthesized. **Results** The optimal conditions for the Pinnick oxidation reaction have been successfully identified, resulting in the synthesis of TMC-205 with a yield of 78%. **Conclusion** This paper proposes an optimal strategy for the Pinnick oxidation synthesis of TMC-205, providing robust support for the in-depth investigation and synthesis of TMC-205 and its analogs.

KEY WORDS: TMC-205; anticancer; indole alkaloid; Heck-dehydration reaction; Pinnick oxidation

吲哚生物碱是广泛存在于自然界中的一类杂环化合物, 是以苯并吡咯结构为骨架的化合物, 也是一类重要的杂环生物碱, 其在生物体内显现出了丰富的药理活性, 如抗癌^[1]、抗菌^[2]、抗炎^[3]、降高血压^[4]、抗病毒^[5]、抗抑郁^[6]和抗癫痫^[7]等。在目前已经公布的药物中大部分为吲哚类(图 1), 如治疗高血压及精神病的吲哚类生物碱利血平(Reserpine), 从夹竹桃科植物长春花中提取的干扰蛋白质合成的抗癌药物长

春新碱(Vincristine), 用于类风湿关节炎、强直性脊柱炎的阿西美辛(Acemetacin), 治疗间变性淋巴瘤激酶阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的阿来替尼(Alecensa)等。此外, 吲哚类生物碱也已应用于医药^[8]、农药^[9]、香料^[10]、染料^[11]以及其它精细化工产品^[12]等领域。因此, 吲哚类生物碱一直是有机合成、天然药物化学及新药研发领域的研究热点。

TMC-205 是由 Masaaki Sakurai 团队于 2001 年

基金项目: 国家自然科学基金项目(22361002); 云南省地方本科高校基础研究联合专项-面上项目(202101A0070315); 云南省科技厅基础研究专项-面上项目(202201AT070175)

作者简介: 孙维浩(1997-), 男, 在读硕士研究生, E-mail: 986835721@qq.com

* **通信作者:** 江世智(1984-), 男, 副研究员, 研究方向: 有机合成, E-mail: jiangshizhi@dali.edu.cn;

雷婷(1985-), 女, 副研究员, 研究方向: 药物化学, E-mail: leiting@dali.edu.cn

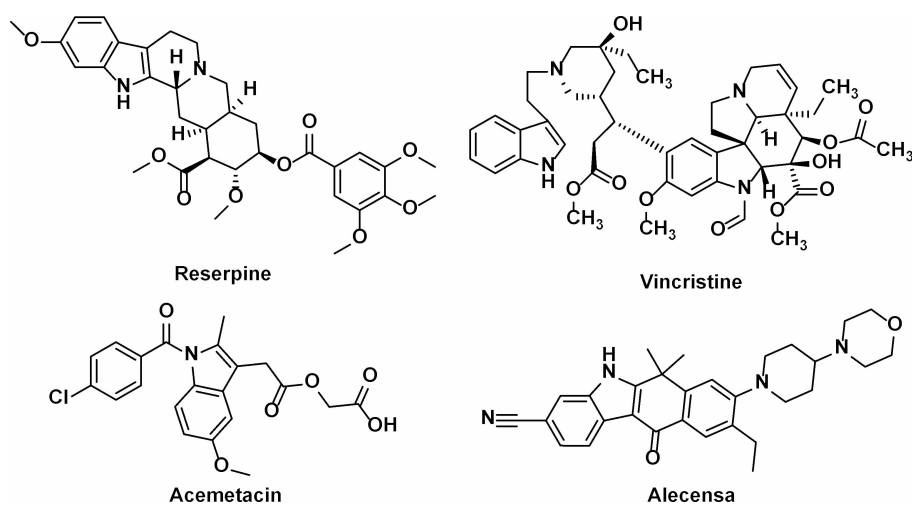


图1 吲哚生物碱类药物

从未鉴定的真菌菌株 TC 1630 的次级代谢产物中分离得到。TMC-205 表现出针对多种人类癌细胞的抗增殖活性,并且还能激活 SV40 启动子。然而,最初仅从 TC 1630 的发酵液中分离出 3.3 mg 的 TMC-205, 这样极少量的提取物不足以进行结构-活性关系和生物学研究^[13-14]。TMC-205 迷人的结构特征和其潜在的药理活性,以及我们对生物活性吲哚天然产物全合成的持续关注,驱使我们开发了一种经济、简洁、高效的方法,以合成这种具有吸引力的吲哚生物碱。

Koide 课题组^[4]于 2014 年完成了 TMC-205 的首次全合成工作。他们以 6-溴吲哚为起始原料,通过 Friedel-Crafts 酰基化引入三氟乙酰基。然后,经过水解制备 3-羧基吲哚。接着,采用三甲基硅重氮甲烷对羧基进行甲基化保护,再与异戊二烯基硼酸酯通过 Suzuki 偶联反应在 6 位引入异戊二烯基团。最后,通过水解,经 5 个步骤获得目标产物,总产率为 64%。此外,该课题组尝试了 TMC-205 的简洁合成策略,以 3-羧基吲哚出发采用有机锡烷,通过 Stille 偶联反应合成 TMC-205,该反应产率仅为 10%。然而,这些合成方法存在一些固有的局限性,比如对严苛的反应条件的依赖,相对较低的产率,繁琐的合成步骤以及使用昂贵且有毒的试剂和原料。因此,为了克服这些挑战,我们致力于开发一种更经济、简洁并且高效的合成途径,以满足具有抗癌活性 TMC-205 的制备需求。

TMC-205 是一种独特的结构简化的吲哚 3-羧酸衍生物,其在 6-位带有类异戊二烯侧链。由于难以控制的酸性基团,早期安装 3-羧基是不可取的。我们在

TMC-205 的合成中先引入异戊二烯,然后将 3 位醛氧化成羧基的构建放在后期。而引入异戊二烯基团的方法可采用 6-溴吲哚-3-甲醛为初始原料,与 2-甲基丁-3-烯-2-醇进行 Heck-dehydration 反应,从而获得底物 **2**^[15]。使用 Jones 氧化、IBX/NHS、四氧化钨等氧化剂可以将醇或醛氧化成羧酸,但是由于反应条件比较强,具有多官能团的化合物不适合这些太强的条件^[16]。Pinnick 氧化反应,又称为 Lindgren 氧化反应,是一种能够选择性将醛转化为相应羧酸的反应,已经被证明可用于具有敏感官能团底物的氧化,而且对于具有位阻效应的底物也有良好的反应效果。它的另一个优点是低成本^[17]。因此,采用 Pinnick 氧化合成 TMC-205 是一种经济、简洁、高效的合成策略。



图2 以(E)-6-(3-甲基丁-1,3-二烯-1-基)-1H-吲哚-3-甲醛 Pinnick 氧化合成 TMC-205

1 仪器与试剂

1.1 仪器 ZF-2 型紫外分析仪(上海市安亭电子仪器厂);FA2104 型电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);85-2 型恒温磁力搅拌器(常州国华电器有限公司);OSB-2200 型旋转蒸发器(东京理化器械株式会社);OSB-2200 EYELA 油浴锅(上海爱朗仪器有限公司);AVANCE-III(400 MHz)型核磁共振仪(Bruker 公司);DLSB-5L/30 型低温冷却液循环泵(巩

义市予华仪器有限责任公司); Compact QTOF 型质谱仪 (Bruker 公司); Nexus FT/IR 型红外光谱仪 (Thermo Nicolet 公司)。

1.2 试剂 柱层析所用的石油醚 (大理天利恒经贸有限公司) 及乙酸乙酯 (大理天利恒经贸有限公司) 为工业桶装重蒸后使用。其它试剂均从北京伊诺凯有限公司购买。

2 实验内容

2.1 $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 用量探索 首先, 进行 $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 用量探索 (表 1)。参考文献 [18] 报道, 使用了 20.0 当量的 NaClO_2 和 20.0 当量的 NaH_2PO_4 作为初始反应条件, 产率仅有 21% (条目 1)。推测其原因为氧化剂用量过多导致了许多副反应的发生。随后, 将 NaClO_2 的用量减少到 10.0 当量进行反应, 但产率仍然只有 20% (条目 2)。进一步将 NaClO_2 的用量降至 6.6 当量, 产率达到 21% (条目 3)。尝试将 NaClO_2 用量再次减半至 3.3 当量, 反应进行 20 h 后, 通过薄层色谱检测发现原料仍残留约三分之二, 补加 3.3 当量的 NaClO_2 , 原料消耗并未显著减少, 产率仅有 22% (条目 4)。为了提高产率, 又将 4.0 当量的 NaClO_2 分两批加入到反应体系中, 产率也仅有 22% (条目 5)。最终, 将 NaClO_2 的用量确定为 4.0 当量。值得注意的是, 在该反应中会生成次氯酸, 而次氯酸会与亚氯酸

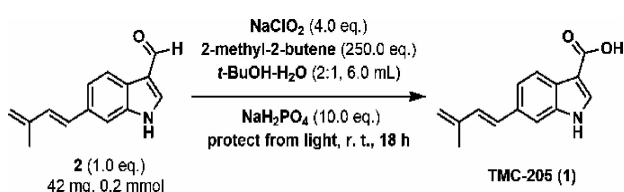


图 3 TMC-205 的合成路线

表 1 $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 用量探索

条目	变量	时间 /h	回收原料 2/%	产率 1/% ^a
1	NaClO_2 (20.0 eq.) / NaH_2PO_4 (20.0 eq.)	20	20	21
2	NaClO_2 (10.0 eq.)	18	20	20
3	NaClO_2 (6.6 eq.)	18	18	21
4	NaClO_2 (3.3 eq.)	18	20	22
5	NaClO_2 (4.0 eq.)	18	20	22
6	NaH_2PO_4 (15.0 eq.)	18	18	21
7	NaH_2PO_4 (10.0 eq.)	18	20	22

注: a. 分离产率

离子迅速反应, 阻碍了有效的氧化反应。因此, 在 Pinnick 氧化反应中通常需要使用过量的 NaClO_2 。

NaH_2PO_4 在反应中的作用是稳定 pH 值。最初使用的 NaH_2PO_4 量为 20.0 当量, 并将 NaH_2PO_4 固体加入到反应液中。为了确保 NaH_2PO_4 固体充分溶解于反应体系中, 尝试将 15.0 当量的 NaH_2PO_4 溶解于水中, 然后加入反应液, 或者将 10.0 当量的 NaH_2PO_4 溶解于水中再加入反应液。然而, 这两种情况下产率均未得到提高。通过实验观察发现, NaH_2PO_4 固体在反应体系中的溶解性较差, 这可能导致实际参与反应的 NaH_2PO_4 量不足 10.0 当量。这可能是导致产率未提高的原因之一。在进一步的实验中, 可能需要考虑采取不同的策略来提高 NaH_2PO_4 的溶解性。

2.2 溶剂比例优化 为验证两相反应体系中溶剂比例对反应的影响, 对溶剂比例进行优化 (表 2)。最初的溶剂比例为 $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}=2:1$ (条目 1)。为了充分溶解 NaH_2PO_4 , 首先将底物溶解于 $t\text{-BuOH}$ 中, 然后将 NaH_2PO_4 溶于水并加入反应液中, 加入 2-甲基-2-丁烯预搅拌 2 h 后, 再加入 NaClO_2 。结果显示, 产率提升至 34% (条目 2), 表明 NaH_2PO_4 用量足够, 但未在两相体系中均匀分散。随后, 加入 THF 以

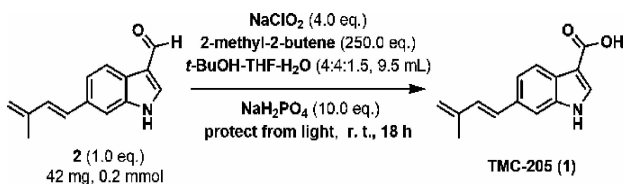


图 4 TMC-205 的合成路线

表 2 溶剂比例优化

条目	变量	时间 /h	回收原料 2/%	产率 1/% ^a
1	$t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}=2:1$	20	20	21
2	预搅拌 2 h	18	14	34
3 ^b	$t\text{-BuOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}=3:1:1$	18	8	36
4 ^b	$t\text{-BuOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}=3:1:3$	18	3	10
5 ^b	$t\text{-BuOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}=4:4:1.5$	18	8	42
6 ^b	$t\text{-BuOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}=3:3:2$	18	10	22
7 ^b	$t\text{-BuOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}=2:3:2$	18	7	23
8 ^b	$t\text{-BuOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}=2:2:1$	18	8	38

注: a. 分离产率; b. 预搅拌 2 h

改善底物的溶解性,此时溶剂比例为 t -BuOH:THF:H₂O=3:1:1,产率提高到 36%(条目 3)。为了进一步提高产率,将溶剂比例调为 t -BuOH:THF:H₂O=3:1:3,但产率降低至 10%(条目 4)。推测是由于增加 H₂O 的比例后,NaH₂PO₄ 更多地存在于水相中,只有少量 NaH₂PO₄ 参与到有有机相的反应中。随后,将溶剂比例调整为 t -BuOH:THF:H₂O=4:4:1.5,以确保 NaH₂PO₄ 充分溶解(条目 6)。结果显示,产率提升至 42%(条目 5)。然而,观察到 NaH₂PO₄ 仍未完全溶解。为了解决这一问题,尝试提高反应中 H₂O 的比例(条目 6),但产率仅为 22%。同时,略微增加 H₂O 和 THF 的用量并降低 t -BuOH 的用量,但产率仅为 23%(条目 7)。推测原因是 t -BuOH 与 H₂O 以任意比例互溶, t -BuOH 是水相与有机相的纽带,降低其比例使 NaH₂PO₄ 不易分散到有机相中。鉴于该结果,通过大量的溶解实验来保证 NaH₂PO₄ 完全溶解的同时,所用水的比例最小(条目 8),其产率仅有 38%。因此,最终确定溶剂比例为 t -BuOH:THF:H₂O=4:4:1.5,并将产率提升至 42%。

2.3 HClO 清除剂筛选 推测反应产率低的主要原因为 NaClO₂ 氧化醛基产生了副产物 HClO,而 HClO 能与双键发生加成反应导致产率偏低。因此,我们对 HClO 清除剂进行研究(表 3)。由于 2-甲基-2-丁烯容易与 HClO 发生加成反应,从而被广泛应用于 Pinnick 氧化中的 HClO 清除剂。最初参考文献[17]报道,使用了 250.0 当量的 2-甲基-2-丁烯作为清除剂(条目 1)。尽管在 Pinnick 氧化中 2-甲基-2-丁烯需要过量,但我们认为使用 250.0 当量并不必要。因此,将 2-甲基-2-丁烯用量降到 180.0 当量和 50.0 当量,产率仍然保持在 42%(条目 2~3)。然而,当 2-甲基-2-丁烯用量降低至 25.0 当量时,产率降低至 30%(条目 4)。因此,我们把 2-甲基-2-丁烯的用量确定为 50.0 当量。

在 HClO 清除剂的选择中,间苯二酚被广泛应用。间苯二酚还具有调节反应体系 pH 值的功能。我们尝试将清除剂从 2-甲基-2-丁烯更换为间苯二酚,并使用了不同的间苯二酚用量(条目 5~7)。在实验中,使用 1.5 当量的间苯二酚作为清除剂时,产率仅为 26%(条目 5)。增加间苯二酚的用量至 3.0 当量时,产率提高至 33%(条目 6)。然而,当间苯二酚用量增加至 5.0 当量时,产率却下降至 17%(条目 7)。这

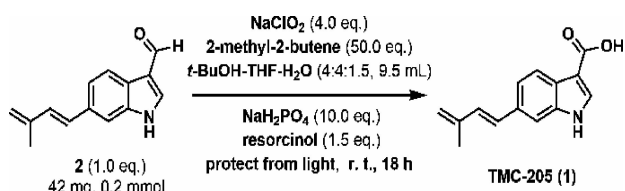


图 5 TMC-205 的合成路线

表 3 HClO 清除剂筛选

条目	变量	时间/h	回收原料 2/%	产率 1/% ^a
1	2-甲基-2-丁烯(250.0 eq.)	18	8	42
2	2-甲基-2-丁烯(180.0 eq.)	18	8	42
3	2-甲基-2-丁烯(50.0 eq.)	18	10	42
4	2-甲基-2-丁烯(25.0 eq.)	18	10	30
5	间苯二酚(1.5 eq.)	18	5	26
6	间苯二酚(3.0 eq.)	18	12	33
7	间苯二酚(5.0 eq.)	18	25	17
8	NH ₂ SO ₃ H(1.5 eq.)	18	5	17
9	DMSO(1.5 eq.)	18	5	22
10	H ₂ O ₂ (1.5 eq.)	18	15	20
11	条目 2 + 间苯二酚(1.5 eq.)	18	12	45
12	条目 2 + 间苯二酚(3.0 eq.)	18	20	30
13	条目 2 + NH ₂ SO ₃ H(1.5 eq.)	18	10	28
14	条目 2 + DMSO(1.5 eq.)	18	10	26
15	条目 2 + H ₂ O ₂ (1.5 eq.)	18	25	18

注:a. 分离产率

可能是因为间苯二酚在过量的情况下,能与反应物之间发生竞争反应,从而导致了产率的降低。

NH₂SO₃H、DMSO 和 H₂O₂ 可与 HClO 发生氧化还原反应,从而消耗 HClO,通常也被应用于 Pinnick 氧化反应中作为 HClO 的清除剂^[19]。首先,我们使用 1.5 当量的 NH₂SO₃H 作为清除剂,但产率仅为 17%(条目 8)。随后,采用 1.5 当量的 DMSO 作为清除剂,产率为 22%(条目 9)。最后,使用 1.5 当量的 H₂O₂ 作为清除剂,产率为 20%(条目 10)。最终结果显示,单独使用间苯二酚、NH₂SO₃H、DMSO 和 H₂O₂ 作为 HClO 清除剂时的效果均不如 2-甲基-2-丁烯。

根据以上实验结果,2-甲基-2-丁烯被确认为最佳的 HClO 清除剂,但其余 4 种清除剂也有一定的效果。为了探讨 2-甲基-2-丁烯与其它清除剂同时使用是否会带来更好的效果,使用了 50.0 当量的 2-甲

基-2-丁烯和 1.5 当量的间苯二酚作为清除剂,发现其产率提升至 45%(条目 11)。然而,将间苯二酚提升至 3.0 当量时,产率却下降至 30%(条目 12)。这可能是由于间苯二酚用量过多,导致反应体系酸性过强,从而促进了 HClO 与双键加成副反应的发生。随后,尝试 2-甲基-2-丁烯分别与 $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、DMSO 或 H_2O_2 作为清除剂参与反应,得到其产率分别为 28%、26% 和 18%(条目 13~15)。综上,我们选择了 50.0 当量的 2-甲基-2-丁烯和 1.5 当量的间苯二酚为最佳 HClO 清除剂组合。

2.4 反应温度探索 在合成和储存过程中发现,室温条件下会导致 TMC-205 分解。由此,我们对反应温度进行了探索(表 4)。将反应温度降至 $-18\text{ }^\circ\text{C}$ 时,产率提升至 62%(条目 2)。这可能有两方面的原因,一是低温抑制了 TMC-205 的分解,二是低温抑制了加成或取代等副反应的发生。我们又尝试在 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下的反应,但结果并不理想,产率仅有 31%(条目 3)。当降温至 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 时,反应产率也仅为 42%(条目 3),两者均低于室温下的产率。我们推测在 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 和 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 下,副反应速率可能大于氧化反应速率。尽管在 $-18\text{ }^\circ\text{C}$ 时产率有所提升,但 $-18\text{ }^\circ\text{C}$ 是一个较低的温度,如果在工业生产中使用可能会增加能耗。因此,我们先暂定最佳温度为 $-18\text{ }^\circ\text{C}$ 。

2.5 阻聚剂筛选 在反应过程中,底物 2 中的异戊二烯基团易发生聚合从而导致产率偏低。为了提高 Pinnick 氧化反应产率,我们引入阻聚剂,并进行了系统的筛选(表 5)。最初选择了 BHT,该阻聚剂在

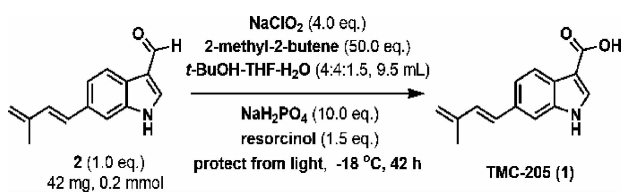


图 6 TMC-205 的合成路线

表 4 反应温度探索

条目	变量	时间 /h	回收原料 2/%	产率 1/% ^a
1	室温	18	12	45
2	$-18\text{ }^\circ\text{C}$	42	24	62
3	$-5\text{ }^\circ\text{C}$	40	30	31
4	$-10\text{ }^\circ\text{C}$	42	30	42

注:a. 分离产率

Heck-dehydration 反应中表现优异。然而,BHT 在该反应中未能取得理想的效果(条目 2~4)。我们推测这是由于其酚羟基邻位存在两个叔丁基,导致水溶性较差。为找到在水相和有机相中均能良好溶解的阻聚剂,我们进一步考察了 TBX 和 TBC,发现当 TBX 用量为 1.5 当量时,产率提升至 70%(条目 7),而当 TBC 用量为 1.5 当量时,产率达到 78%(条目 11),验证了之前的猜测。随后,采用阻聚剂 DEHA 和 TEMPO,结果显示最高产率仅为 50%(条目 18)。因此,我们确定 1.5 当量的 TBC 为最优阻聚剂。然而,将最优

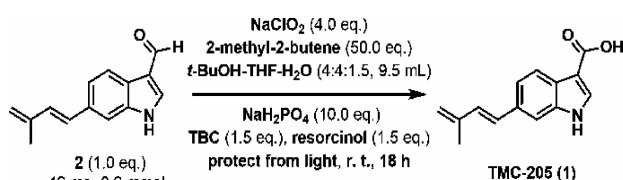


图 7 TMC-205 的合成路线

表 5 阻聚剂筛选

条目	变量	时间 /h	回收原料 2/%	产率 1/% ^a
1	None	18	12	45
2	BHT(0.5 eq.)	18	24	40
3	BHT(1.0 eq.)	18	26	35
4	BHT(1.5 eq.)	18	26	48
5	TBX(0.5 eq.)	18	30	35
6	TBX(1.0 eq.)	18	50	47
7	TBX(1.5 eq.)	18	28	70
8	TBX(2.0 eq.)	18	26	70
9	TBC(0.5 eq.)	18	38	42
10	TBC(1.0 eq.)	18	49	41
11	TBC(1.5 eq.)	18(27 ^b)	19(21 ^b)	78(76 ^b)
12	TBC(2.0 eq.)	18	15	75
13	DEHA(0.5 eq.)	18	34	47
14	DEHA(1.0 eq.)	18	28	37
15	DEHA(1.5 eq.)	18	63	9
16	TEMPO(0.5 eq.)	18	40	40
17	TEMPO(1.0 eq.)	18	52	40
18	TEMPO(1.5 eq.)	18	50	50
19	反应温度 $-18\text{ }^\circ\text{C}$ + TBC(1.5 eq.)	42	15	75

注:a. 分离产率;b. 克级规模(1.27 g)

阻聚剂与最优温度结合后,产率未进一步提高,仅为75%(条目19)。我们推测低温下反应产率的提高是因为低温抑制了聚合反应。在添加了适当的阻聚剂后,不再需要低温条件。通过阻聚剂的筛选,我们不仅确定了1.5当量的TBC为最佳阻聚剂(产率提升至78%),更重要的是我们进一步优化了反应温度,使反应条件更加温和。为了证明本方案的合成实用性,我们在最佳反应条件下使用底物2进行了克级实验,最终以76%的产率获得了TMC-205,表明本方法具有一定的稳定性,适用于大规模的合成。

3 实验操作

3.1 TMC-205(1)的合成 在氮气环境下,圆底烧瓶中加入磁子,加入(E)-6-(3-甲基丁-1,3-二烯-1-基)-1H-吡啶-3-甲醛2(42 mg,0.2 mmol,1.0 eq.),溶解于*t*-BuOH(4.0 mL)中,加入2-甲基-2-丁烯(1.1 mL,10.0 mmol,50.0 eq.),加入溶于1.0 mL H₂O的NaH₂PO₄(240.0 mg,2.0 mmol,10.0 eq.)、间苯二酚(33.0 mg,0.3 mmol,1.5 eq.)和TBC(50.0 mg,0.3 mmol,1.5 eq.)。反应混合物在室温下搅拌2 h后加入THF(4.0 mL),反应瓶包上铝箔纸避光,将混合物冷却至0℃,向反应液中缓慢加入溶于0.25 mL H₂O的NaClO₂(36.2 mg,0.4 mmol,2.0 eq.),移除冰浴,室温避光反应3 h,然后再次冷却至0℃,向反应液中缓慢加入溶于0.25 mL H₂O的NaClO₂(36.2 mg,0.4 mmol,2.0 eq.),自然升温反应约13 h。反应完成后(通过TLC监测,总共约18 h),将混合物冷却至0℃,并用10%的Na₂S₂O₃水溶液(0.3 mL)淬灭反应,5 min后移除冰浴,室温继续搅拌30 min。将混合物用乙酸乙酯稀释(100 mL),依次水洗(2×10 mL),饱和NaCl水溶液洗(1×10 mL),然后用乙酸乙酯(100 mL),依次萃取水相,合并有机相后,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,得到粗产物。通过快速柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1洗脱;湿法上样)后,获得目标化合物1(35.5 mg,产率为78%),回收化合物2(8.0 mg,产率为19%)。

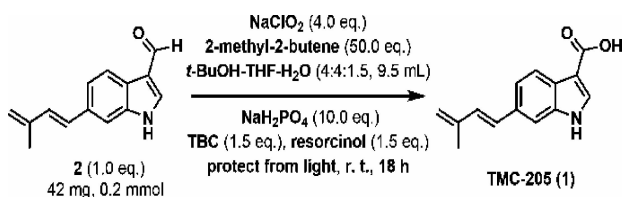


图8 TMC-205的合成路线

TMC-205 氢谱数据:¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 10.99 (s, 1H), 8.21~7.93 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (dd, *J*=8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 5.21~4.92 (m, 2H), 1.98 (s, 3H);

TMC-205 碳谱数据:¹³C NMR (100 MHz, Acetone-*d*₆) δ : 166.53, 143.16, 138.15, 133.68, 133.18, 130.92, 130.53, 127.08, 121.94, 120.91, 116.90, 111.25, 108.76, 18.77;

TMC-205 红外数据:IR (KBr):3374,2971,1673,1532,1453,1316,1209,1134,1097,965,876,821,553 cm⁻¹;

TMC-205 质谱数据:HRMS (ESI-APPI) *m/z* 226.0874, calcd for C₁₄H₁₂NO₂[M-H]⁻ 226.0875。

3.2 TMC-205(1)的克级合成 在氮气环境下,圆底烧瓶中加入磁子,加入(E)-6-(3-甲基丁-1,3-二烯-1-基)-1H-吡啶-3-甲醛2(1.27g,6 mmol,1.0 eq.),溶解于*t*-BuOH(120 mL)中,加入2-甲基-2-丁烯(32 mL,300 mmol,50.0 eq.),加入溶于30 mL H₂O的NaH₂PO₄(7.2 g,60 mmol,10.0 eq.)、间苯二酚(991 mg,9 mmol,1.5 eq.)和TBC(1.5 g,9.0 mmol,1.5 eq.)。反应混合物在室温下搅拌2 h后加入THF(120 mL),反应瓶包上铝箔纸避光,将混合物冷却至0℃,向反应液中缓慢加入溶于7.5 mL H₂O的NaClO₂(1.1 g,12 mmol,2.0 eq.),移除冰浴,室温避光反应3 h,然后再次冷却至0℃,向反应液中缓慢加入溶于7.5 mL H₂O的NaClO₂(1.1 g,12 mmol,2.0 eq.),自然升温反应约22 h。反应完成后(通过TLC监测,总共约27 h),将混合物冷却至0℃,并用10%的Na₂S₂O₃水溶液(9 mL)淬灭反应,5 min后移除冰浴,室温继续搅拌30 min。将混合物用乙酸乙酯稀释(300 mL),依次水洗(2×20 mL),饱和NaCl水溶液洗(1×20 mL),然后用乙酸乙酯(300 mL),依次萃取水相,合并有机相后,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,得到粗产物。通过快速柱色谱法纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1洗脱;湿法上样)后,获得目标化合物1(1.04 g,产率为76%),回收化合物2(266.7 mg,产率为21%)。

4 讨论

本文开发了一种经济、简洁和高效的策略,利用底物2通过Pinnick氧化反应合成具有抗癌活性的吡啶生物碱TMC-205。在对3-羧基的构建过程中,我

们对 $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 用量、溶剂比例、 HClO 清除剂、反应温度以及阻聚剂进行了综合探讨,最终确认了 4.0 当量的 NaClO_2 和 10.0 当量的 NaH_2PO_4 用量,采用 $t\text{-BuOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}=4:4:1.5$ 作为溶剂,以 50.0 当量的 2-甲基-2-丁烯与 1.5 当量的间苯二酚协同作为 HClO 清除剂,选择具有良好水溶性和阻聚效果的 TBC 作为添加剂。在温和条件下,以高达 78% 的产率合成了 TMC-205,并且在克级规模上也达到了 76% 的产率。这不仅提供了一种 TMC-205 的有效合成途径,也为今后探索具有类似敏感基团和羧基基团的天然产物的合成奠定了坚实的基础。

参考文献:

- [1] SINGH P,KAUR M,VERMA P. Design,synthesis and anticancer activities of hybrids of indole and barbituric acids-identification of highly promising leads[J]. Bioorg Med Chem Lett,2009,19(11):3054-3058.
- [2] NANDAKUMAR A,THIRUMURUGAN P,PERUMAL P T,et al. One-pot multicomponent synthesis and anti-microbial evaluation of 2'-(indol-3-yl)-2-oxospiro(indoline-3,4'-pyran) derivatives[J]. Bioorg Med Chem Lett,2010,20(14):4252-4258.
- [3] RADWAN M A,RAGAB E A,SABRY N M,et al. Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents[J]. Bioorg Med Chem,2007,15(11):3832-3841.
- [4] POSS M A,GU Z,RYONO D E,et al. 1,4-substituted indoles:a potent and selective class of angiotensin II receptor antagonists[J]. Bioorg Med Chem Lett,1994,4(1):145-150.
- [5] WILLIAMS T M,CICCARONE T M,MACTOUGH S C,et al. 5-chloro-3-(phenylsulfonyl)indole-2-carboxamide: a novel,non-nucleoside inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase[J]. J Med Chem,1993,36(9):1291-1294.
- [6] PATIL P O,BARI S B. Synthesis,characterization and screening for antidepressant and anticonvulsant activity of 4,5-dihydropyrazole bearing indole derivatives[J]. Arab J Chem,2016,9(4):588-595.
- [7] YAR M,BAJDA M,MEHMOOD R A,et al. Design and synthesis of new dual binding site cholinesterase inhibitors: in vitro inhibition studies with in silico docking [J]. Lett Drug Des Discov,2014,11(3):331-338.
- [8] XU M W,PENG R,MIN Q,et al. Bisindole natural products:a vital source for the development of new anticancer drugs[J]. Eur J Med Chem,2022,243:114748.
- [9] 林更生. 浅谈吲哚乙酸对蔬菜生长的促进作用——评《现代植物生长调节剂技术手册》[J]. 中国瓜菜,2021,34(2):104.
- [10] SCHOEDER C T,HESS C,MADEA B,et al. Pharmacological evaluation of new constituents of "Spice":synthetic cannabinoids based on indole,indazole,benzimidazole and carbazole scaffolds[J]. Forensic Toxicol,2018,36(2):385-403.
- [11] DEJOIE C,MARTINETTO P,DOORYHÉ E,et al. Indigo@silicalite:a new organic-inorganic hybrid pigment[J]. ACS Appl Mater Interfaces,2010,2(8):2308-2316.
- [12] SONG J J,LU G D,YANG B Q,et al. A concise first total synthesis of luteoride A and luteoride B[J]. Tetrahedron,2022,122:132933.
- [13] SAKURAI M,KOHNO J,NISHIO M,et al. TMC-205 a new transcriptional up-regulator of SV40 promoter produced by an unidentified fungus. Fermentation,isolation, physico-chemical properties,structure determination and biological activities[J]. J Antibiot (Tokyo),2001,54(8):628-634.
- [14] GAO Y,OSMAN S,KOIDE K. Total synthesis and biological studies of TMC-205 and analogues as anticancer agents and activators of SV40 promoter [J]. ACS Med Chem Lett,2014,5(8):863-867.
- [15] WANG L H,LEI T,WANG F S,et al. Total synthesis of indiacen A using a practical one-pot reaction:promoted by a key waste product,and its utility in natural products synthesis[J]. Tetrahedron Lett,2021,66(1):152822.
- [16] 鹿贵东,刘熙,李涛,等. 合成抗癌吲哚生物碱 TMC-205 的氧化体系探索[J]. 广东化工,2023,50(3):58-60,63.
- [17] DALCANALE E,MONTANARI F. Selective oxidation of aldehydes to carboxylic acids with sodium chlorite-hydrogen peroxide[J]. J Org Chem,1986,51(4):567-569.
- [18] YAMADA F,MAKITA Y,SOMEI M. Synthetic studies directed toward ergot alkaloids, (\pm)-6,7-secoagroclavine, (\pm)-chanoclavine-I, (\pm)-chanoclavine-II, and (\pm)-agroclavine-I, by an efficient and common synthetic route[J]. Heterocycles,2007,72(1):599-620.
- [19] HUSSEIN A A,Al-HADEDI A A M,MAHRATH A J,et al. Mechanistic investigations on Pinnick oxidation:a density functional theory study[J]. R Soc Open Sci,2020,7(2),191568.

(收稿日期:2023-12-20)