

研討抗癌藥物的中間化合物：

4-芳基-2-甲基-吡啶之合成方法

王澄霞 洪志明

癌細胞是怎樣產生的？有些學者認為可能是由致癌物質進入正常細胞後和細胞內 DNA, RNA 及蛋白質分子作用後使正常細胞變生而成的。

在 DNA 的合成過程中，ribonucleoside 被酵素，ribonucleoside-diphosphate reductase，催化還原成 deoxyribonucleosides 的步驟可能是反應速率決定步驟。

α - (N) - Heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones 能夠抑制酵素，ribonucleoside - diphosphate reductase 的作用而阻塞在哺乳類細胞中 DNA 的合成。這些化合物已經證明對於多種移植的動物腫瘤、狗的 Spontaneous lymphomas 以及 herpes 屬的 DNA 病毒有顯著的抗癌效力。這系列的化合物之一，5-hydroxy-2-formylpyridine thiosemicarbazone 的抗腫瘤效力已經在人體上試驗過。然而，它在人類以外之動物系統中顯著的抑制腫瘤潛力却在人類癌症中失效，其所顯示的相對不活性是由於：

(a) 它對於酵素，ribonucleoside-diphosphate reductase 的抑制潛力相當低。

(b) 它在人體中的生物半生期相當短。

這類化合物是當作三牙配位子 (tridentate ligands) 和帶鐵的 ribonucleoside - diphosphate reductase 結合或者先形成鐵的鉗合物再和酵素作用。酵素、抑制劑、鐵離子之間的結構和活性的關係已經有記錄。這些研究顯示 2-formylpyridine thiosemicarbazone 的 6 位置和 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone 的 3 位置對於抑制劑在酵素中結合位置的方位是相當的，並且對於此位置的修飾 (modification) 沒有多大效力；這結果也表示出 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone 對酵素的抑制力大約是 2-formylpyridine thiosemicarbazone 的 6 倍。如此，引入一個 CH_3 基在 2-formylpyridine thiosemicarbazone 的吡啶環上之 3、4 或 5 位置所形成之衍生物比 2-formylpyridine thiosemicarbazone 對於 ribonucleoside-diphosphate reductase 來說是更好的抑制劑。因此，要合成對於此酵素有更大親和力的化合物，在 2-formylpyridine thiosemicarbazone 的各個位置上引入一個主要為親油性的基，如苯基等，並且還要加入親水性的胺

基，使非常不易溶於水的化合物能夠溶解於水。¹

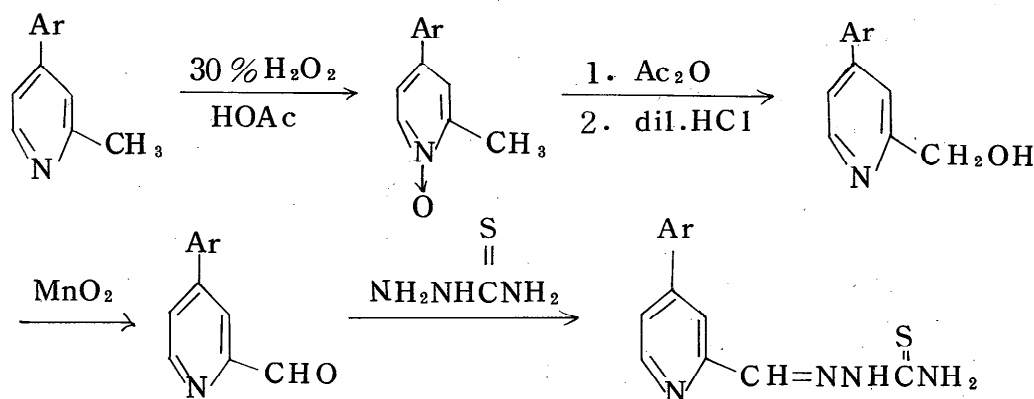
2-Formyl-4-(m-amino) phenylpyridine thiosemicarbazone 是已經發表過最有效的 α - (N) - heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones 之一。

5-Hydroxy-2-formylpyridine thiosemicarbazone 也是此類化合物之一。它已經用於人類癌症的臨床試驗，但是因為它很快地失去活性 (inactivation) 及排泄出來而無多大用處，因此要合成具有不易感受到酵素的退化 (enzymatic degradation) 及對於 ribonucleoside-diphosphate reductase 有更大抑制潛力的藥物。

2-Formyl-4-(m-amino) phenylpyridine thiosemicarbazone 對此酵素比 5-hydroxy-2-formylpyridine thiosemicarbazone 有效約 30 倍。²

已經發表過的 4 - 芳基 - 2 - 甲基吡啉的製法之產率都不高。本研討的主要目的是要找出合成 4 - 芳基 - 2 - 甲基吡啉的好方法，以期用來製成 2-formyl-4-arylpending thiosemicarbazones。

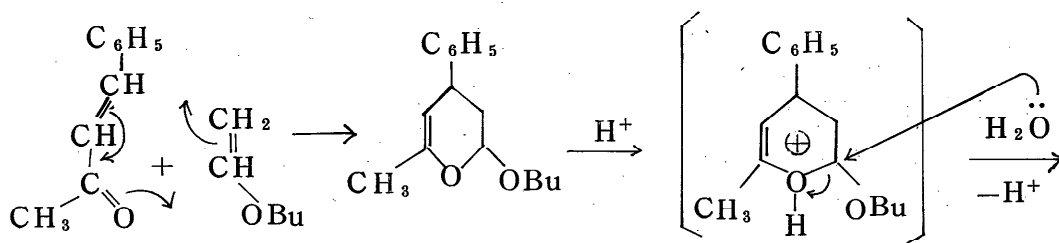
從 4 - 芳基 - 2 - 甲基吡啉製成 2-formyl-4-arylpending thiosemicarbazones 的方法如下：¹

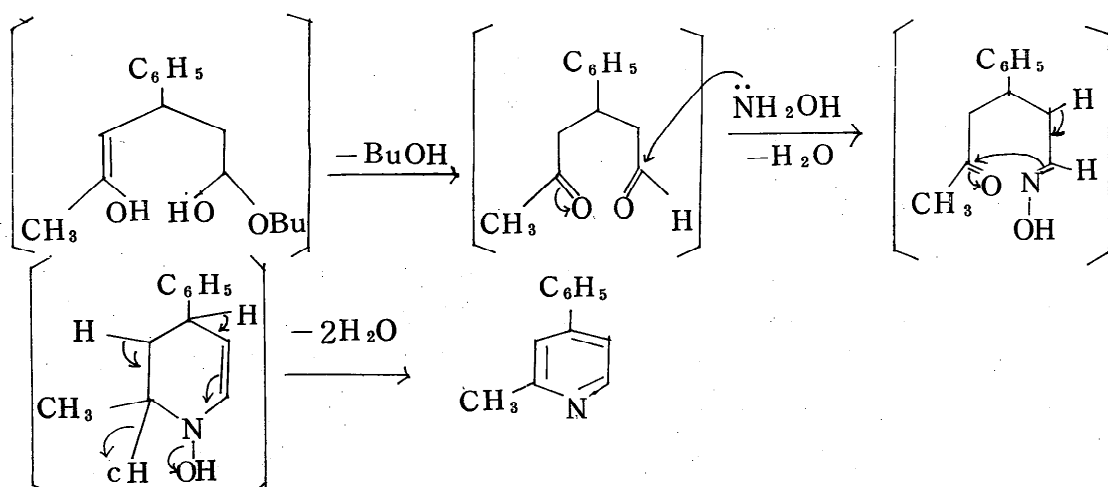


在文獻上所查到的 4 - 芳基 - 2 - 甲基吡啉的合成方法如下：

1. L. Proevska, A. Orakhovats 和 B. Kurtev 的方法：³

把 benzalacetone 和 butyl vinyl ether 加熱到 200°，可得到 dihydropyran (91.9%)，此產物再和 hydroxylamine hydrochloride 在醋酸水溶液中加熱迴流，可得到 4 - 苯基 - 2 - 甲基吡啉 (39.4%)。反應方程式及可能的反應機構如下：



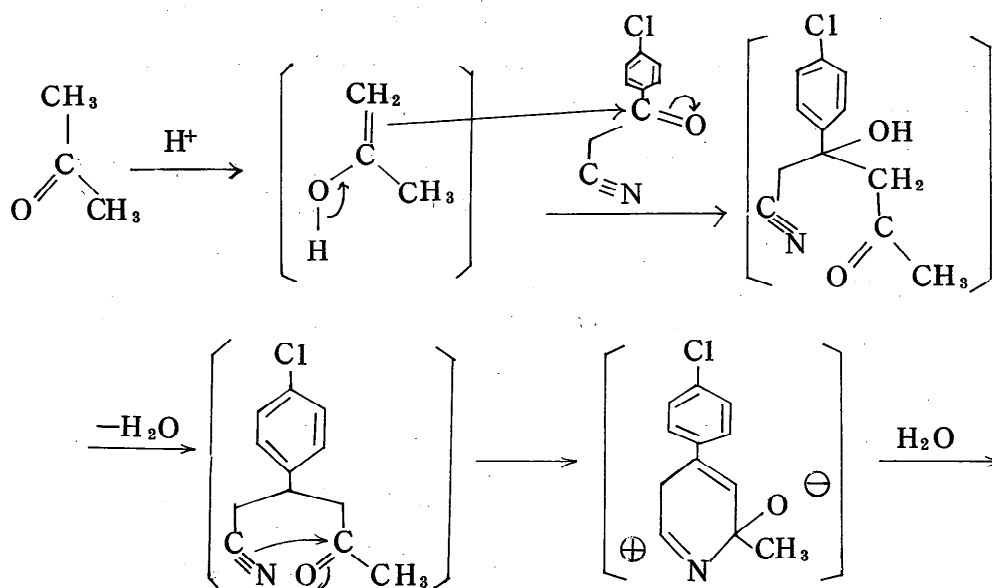


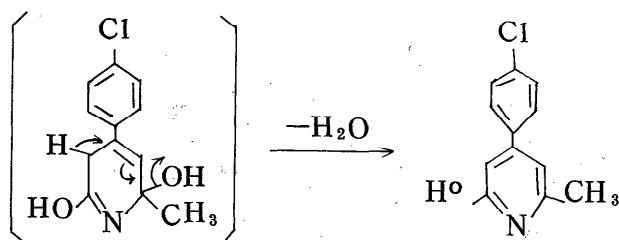
研究抗癌藥物的中間化合物：4-苯基-2-甲基吡啶之合成方法

此法所用的兩種反應物市面已有，而且只有兩個步驟，產率也不低，適合用來合成 4-苯基-2-甲基吡啶。

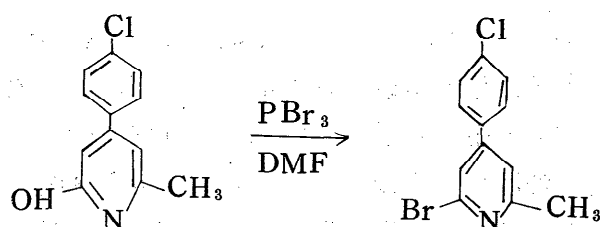
2. P. Doyle 和 G.J. Stacey 的方法：⁴

此法是把 4-chlorobenzoylacetonitrile (4-chloro- ω -cyanoacetophenone) 和丙酮加入磷酸中，在室溫攪拌 5 分鐘，然後在蒸氣浴上加熱 30 分鐘後，再加入丙酮，在事先預熱的油浴上熱至 135—140°，攪拌 30 分鐘後，倒入水，18N 氨水和 18N 氫氧化鈉水溶液之混合液中，冷卻在 50—60°，當全部加完後，冷卻至室溫，把沉澱過濾，用水洗後，再用氯仿把固體溶解。氯仿溶液用水洗，用硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，殘留物用冰冷卻的乙醚研成粉末，過濾得到 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-2-pyridone。反應方程式及可能的反應機構如下：

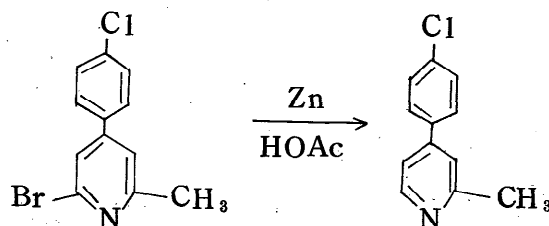




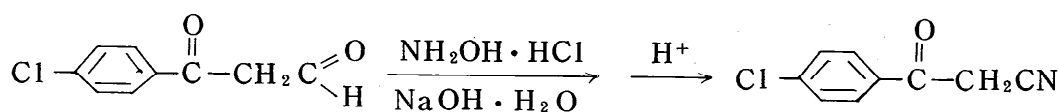
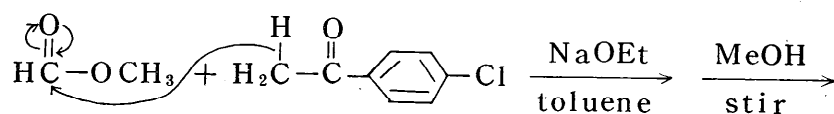
把 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-2-pyridone 懸浮在無水的dimethylformamide 中，劇烈攪拌，加入蒸餾過的三溴化磷，當放熱反應停止時，放入預熱至 180° 的油浴中，加熱至劇烈反應發生，當反應停止後，繼續加熱 30 分鐘，把反應的混合物很快地倒入攪拌中的濃冰氨水中，此混合物用氯仿萃取。氯仿溶液用 1 N 鹽酸洗，再用水及飽和碳酸氫鈉溶液洗。氯仿溶液乾燥後蒸去氯仿，固體殘留物用乙醚溶解，用 alumina column 過濾，繼續用乙醚沖提 (elution)，蒸去乙醚，得到 2-bromo-4-(4-chlorophenyl)-6-methylpyridine。反應方程式如下：



2-Bromo-4-(4-chlorophenyl)-6-methylpyridine 的冰醋酸溶液在冰浴中冷卻至 $15-16^{\circ}$ ，攪拌並以一小部分地分次加入鋅粉，在加鋅粉的過程中，溫度維持在 $18-20^{\circ}$ ，然後上升至 25° ，保持 30 分鐘。再加入另一部分鋅粉，在 25° 攪拌 30 分鐘。濾去沒有反應的鋅，用氯仿洗鋅粉。全部的濾液用水稀釋，用 18 N 氨水使它變成鹼性，再用氯仿萃取。減壓蒸餾蒸去氯仿，用柱層色層分析法，在 alumina column 中先用乙醚沖提，再用乙酸乙酯——乙醚 (1:20) 沖提，得到 2-methyl-4-(4-chlorophenyl) pyridine。反應方程式如下：



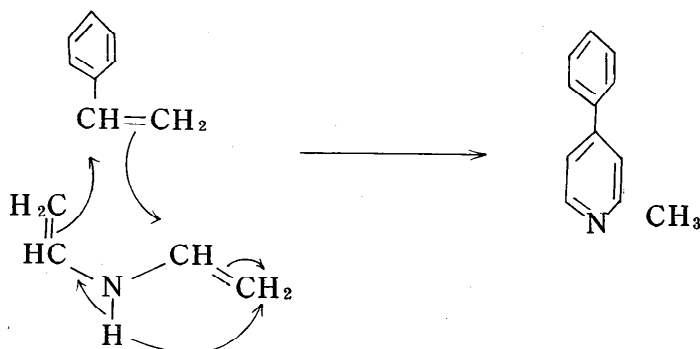
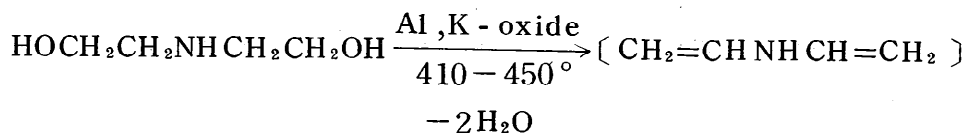
這方法所用的 4-chlorobenzoylacetonitrile 可用甲酸甲酯和 4-chloroacetophenone 作用來製備：⁵



這方法的缺點是實驗步驟很多，所需的最後生成物的產率可能不高。

3. Yu. S. Dolskaya 和 G. Ya. Kondrateva 的方法：⁶

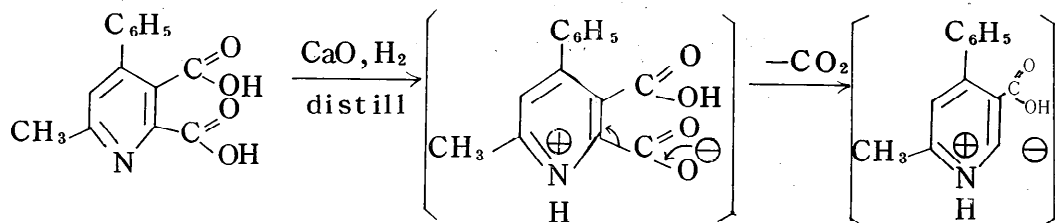
把 diethanolamine 和 styrene 通過熱的鋁和鉀之氧化物表面催化後，可以得到 4 - 苯基 - 2 - 甲基吡啶 (10-13%)。反應方程式及可能的反應機構如下：



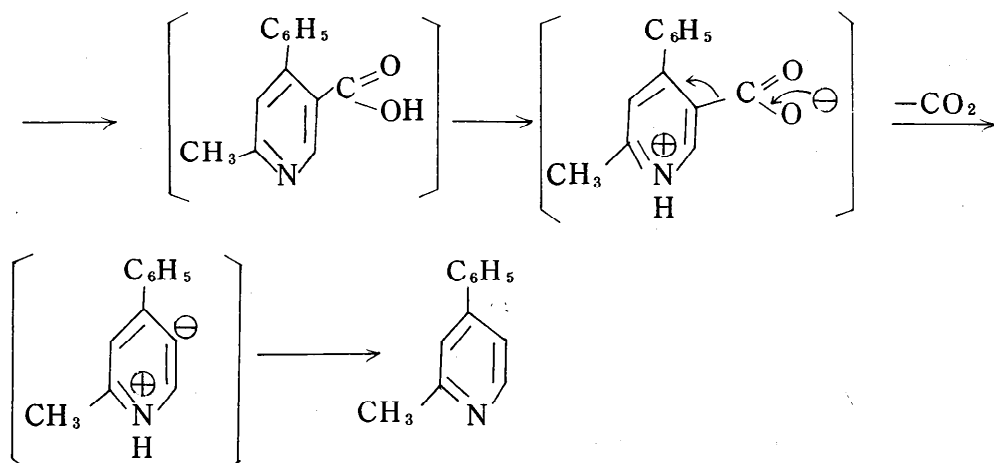
這種方法的產率太低，不適合用來合成 4 - 芳基 - 2 - 甲基吡啶。

4. BuLow 和 Issler 的方法：⁷

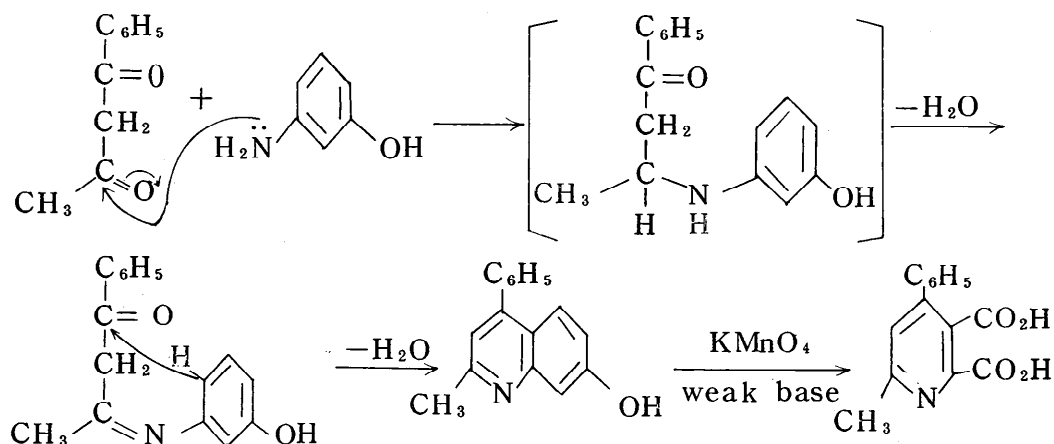
把 6-methyl-4-phenylpyridine dicarboxylic acid 在氧化鈣及氫氣流存在之下蒸餾，可得到 4 - 苯基 - 2 - 甲基吡啶：



五



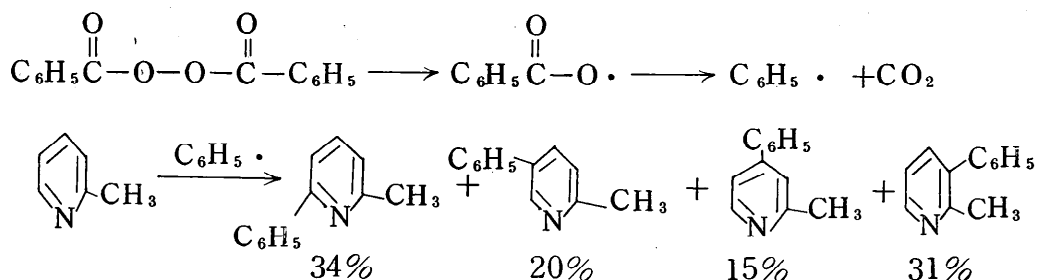
這方法所用的 6-methyl-4-phenylpyridine dicarboxylic acid 是用 benzoyl-acetone 和 m-aminophenol 作用，再用過錳酸鉀的鹼性溶液氧化而得：⁸



如用這方法，先要合成 benzoylacetone 及 m-aminophenol，且文獻上沒有記載產率。

5. J.M. Bonnier, J. Court 和 T. Fay 的方法：^{9,10}

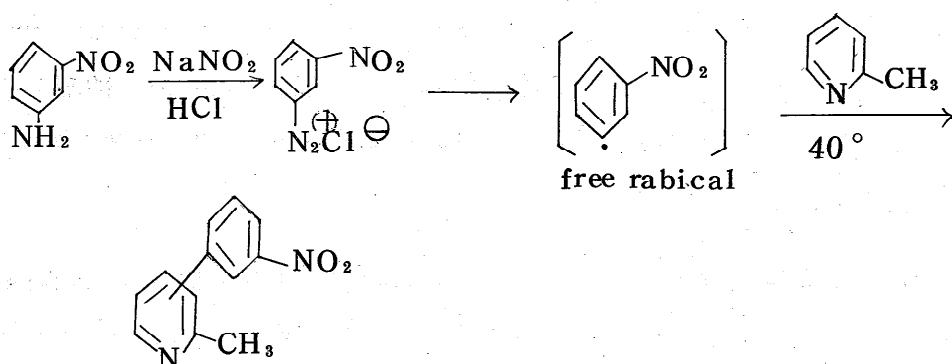
把 2-甲基吡啶用 phenyl radical 處理，可得到 3-，4-，5-，6- 苯基-2-甲基吡啶等四種同分異構物的混合物。而 phenyl radical 是從 benzoyl-peroxide 產生的：



用這種方法得到的這四種產物，分離困難，而且抗癌藥效最好的 4 - 苯基 - 2 - 甲基吡啶是四者之中產率最低的。

6. K.C. Agrawal, A.J. Lin, B.A. Booth, J.R. Wheaton 和 A.C. Sartorelli 方法：¹

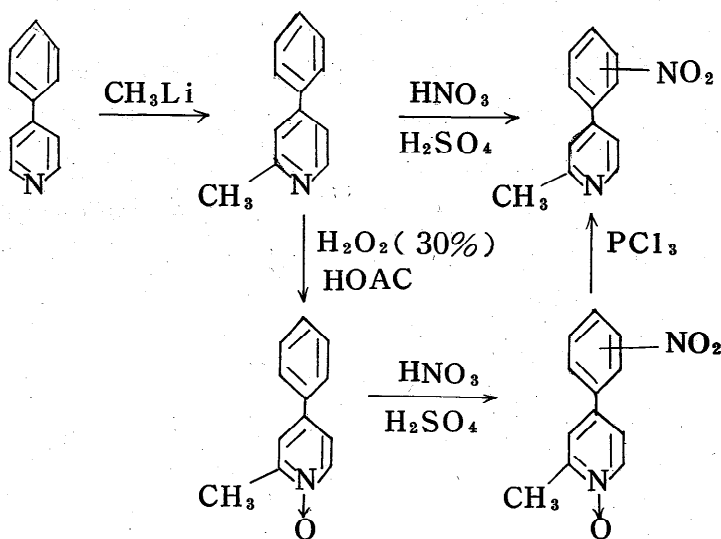
把間一硝基苯胺用亞硝酸鈉及鹽酸作用，變成 diazonium salt，然後再和 2-甲基吡啶作用生成四種同分異構物：3-, 4-, 5-, 6-substituted m-nitrophenyl-2-picoline，其產率比為 5 : 3 : 1 : 2。反應方程式是：



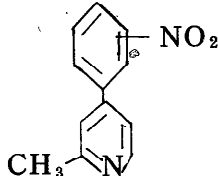
這四種同分異構物的混合物再用不同的溶劑重覆作分部再結晶來分離，分離不易，而且 4-(m-nitro) phenyl-2-picoline 的總產率只有 4 %。

7. K.C. Agrawal, A.J. Lin, B.A. Booth, J.R. wheaton 和 A.C. Sartorelli 的方法：²

用 methyl lithium 把 4 - 苯基吡啶變成 4 - 苯基 - 2 - 甲基吡啶，再把它硝化 (nitration)，得到 4-(o-, m-, p-nitro) phenyl-2-picdines 的混合物，或者先把 4 - 苯基 - 2 - 甲基吡啶用過氧化氫氧化成 N-oxide，再將它硝化，把所得的產物用三氯化磷去氧，而得到三種同分異構物的混合物。最後用分部結晶法把它們分離，並且用鹼把它們的鹽還原成游離鹼 (free base)。



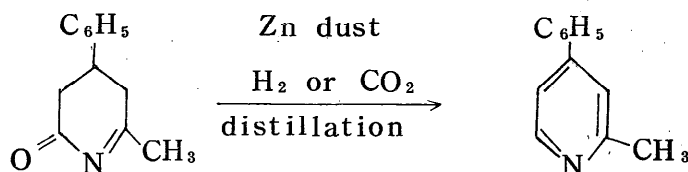
這三種同分異構物的熔點如下：

	O—	m—	P—
m. p.	69—70°	155—156°	156—157°

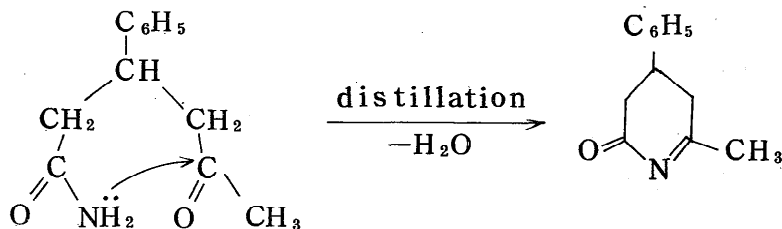
此法的缺點是所用的 4 - 苯基吡啶相當貴，methyl lithium 怕潮，不好操作，並且三種同分異構物分離不易，其中最具藥效的 4-(m-nitro) phenyl-2-picoline 的總產率只有 17 % 左右。

8. Gohdes 的方法：¹¹

此法是在氫氣流或二氧化碳氣流及鋅粉的存在之下，把 6-oxo-2-methyl-4-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine 蒸餾，可得到 4 - 苯基 - 2 - 甲基吡啶。



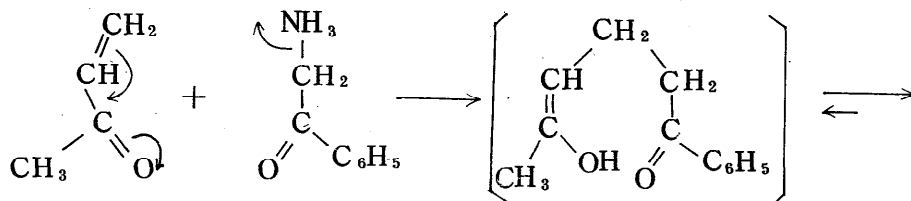
反應物是由 β -phenyl- γ -acetyl butyramide 蒸餾而得：¹¹

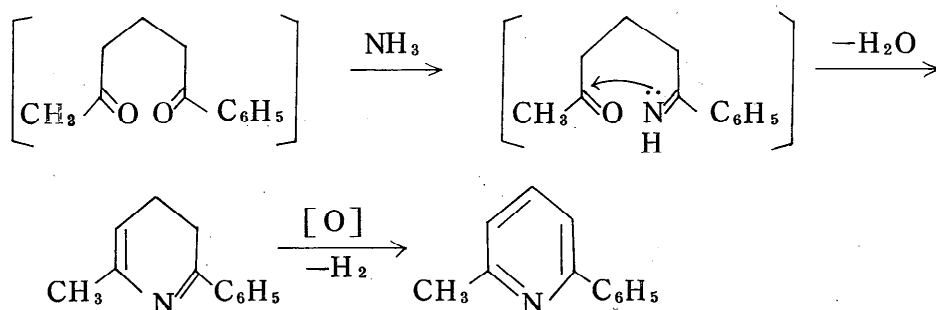


以上是已經在文獻上發表過的合成方法。下列方法是從文獻中找出的類似反應，把它加以修飾，而用來合成 4 - 取代苯基 - 2 - 甲基吡啶的方法。

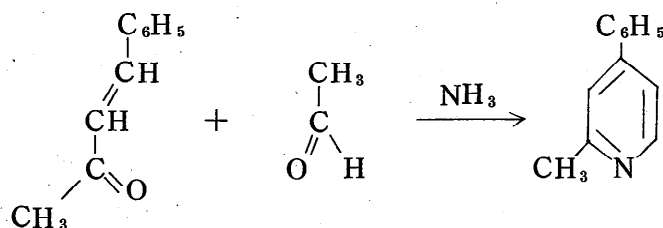
9. L.I. Vereshchagin 和 I.L. Kotlyarevskii 的方法：¹²

此法是把 methyl vinyl ketone, acetophenone 和氨一起作用，得到 41% 的 6 - 苯基 - 2 - 甲基吡啶：



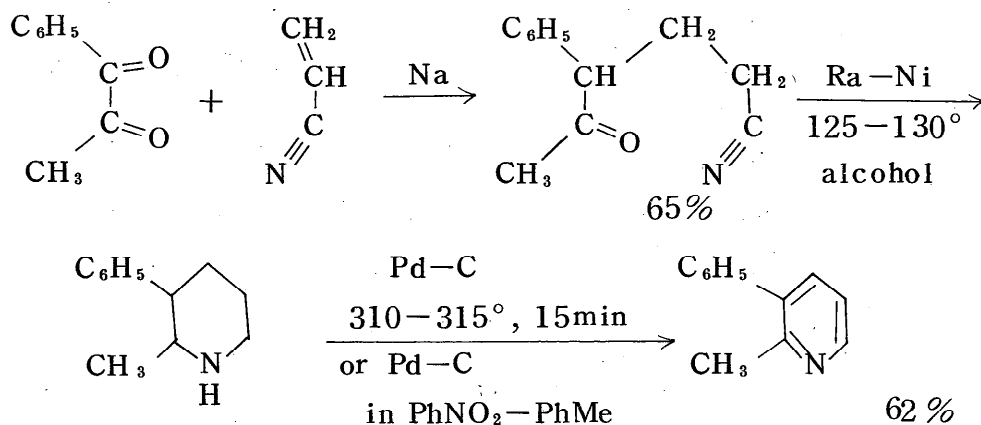


如果把反應物中的 methyl vinyl ketone 改用 benzalacetone, acetophenone 改用 acetaldehyde, 則產物可能為 4 - 苯基 - 2 - 甲基吡啶：

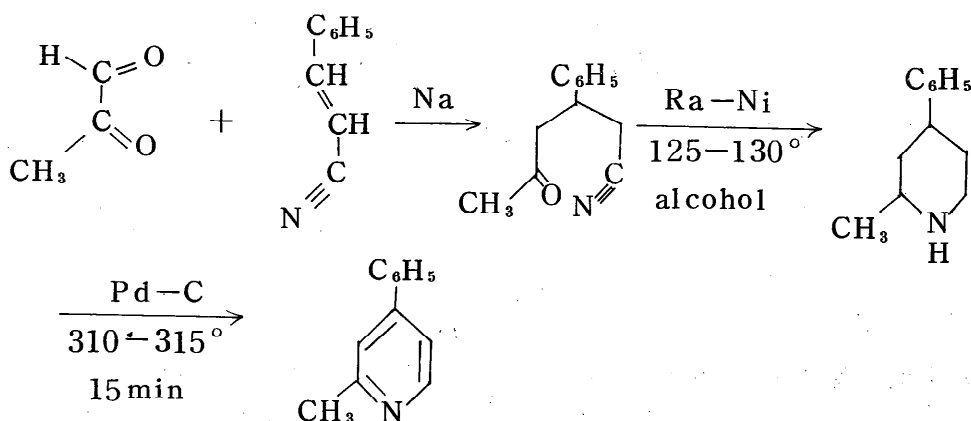


10. J. Marc, S. Odile 和 B. Jean 的方法：¹³

把 methyl phenyl diketone 和 acrylonitrile 及鈉作用，可得 65% 的 4-phenyl-5-oxohexanonitrile, 然後在 $125-130^\circ$ 用 Raney nickel 在酒精溶液中氫化，再用 Pd-C 在 $310-315^\circ$ 加熱 15 分鐘，可得 62% 3-苯基-2-甲基吡啶：

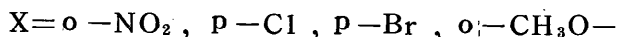
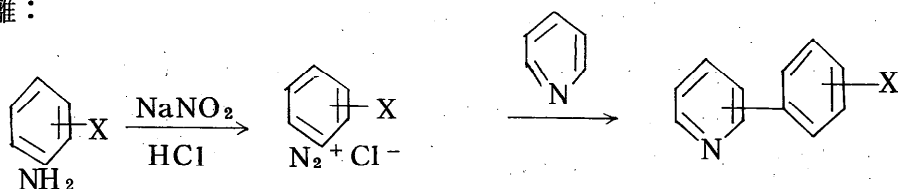


如果把反應物中的 methyl phenyl diketone 改用 pyruvic aldehyde, acrylonitrile 改用 benzalacetonitrile, 則反應產物可能為 4 - 苯基 - 2 - 甲基吡啶：



11. E.C. Butterworth, I.M. Heilbron 和 D.H. Hey 的方法：¹⁴

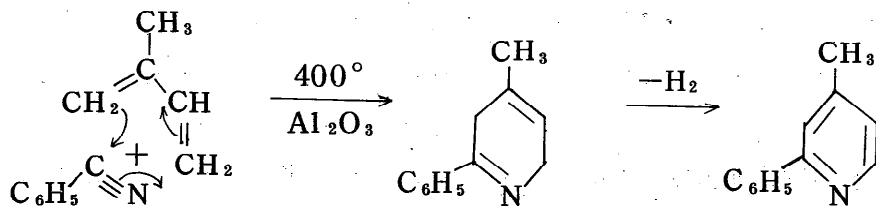
此法是先把 *o*-nitro-, *p*-chloro-, *p*-bromo- 和 *o*-methoxyaniline 變成 diazonium salts, 再分別和 pyridine 作用, 所得到的主要產物是 α -isomers。用蒸氣蒸餾除去 pyridine, 再用減壓蒸餾得到 substituted phenyl pyridines 的混合物。此混合物用 picric acid 的酒精溶液處理, 把它們變成 picrate, 再用分部結晶法分離:



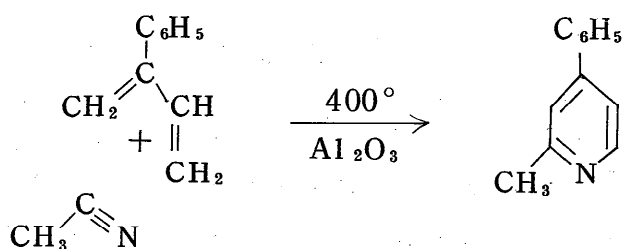
如果把所用的吡啶改用 2-甲基吡啶, 則所得的產物為四種同分異構物的混合物, 則與前面的第 6 種方法相同。

12. G.J. Janz 和 W.J.H. McCulloch 的方法：¹⁵

此法是把 benzonitrile 和 isoprene 在 400° 下通過氧化鋁, 則可得到 2-苯基-4-甲基吡啶:



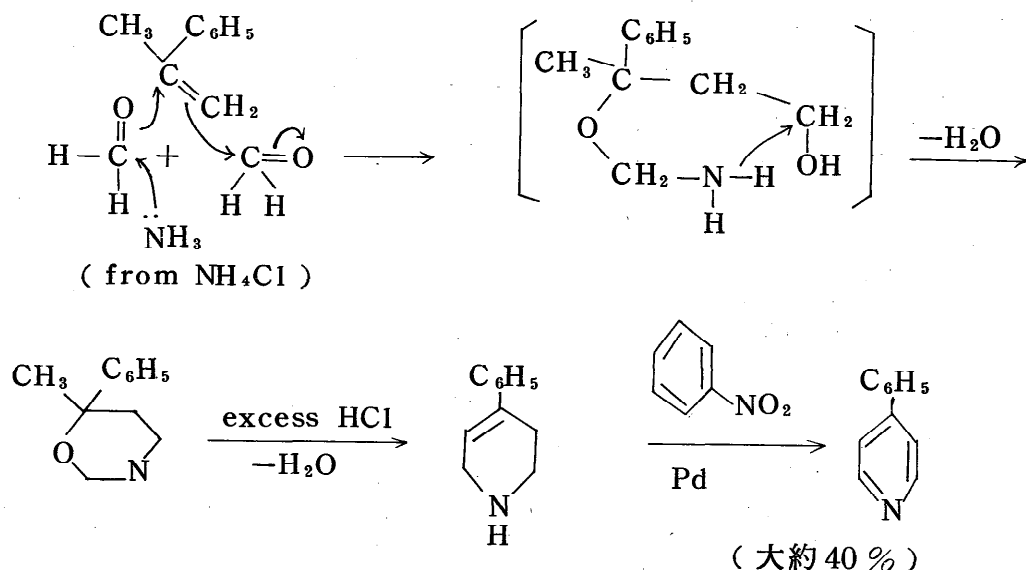
如果把反應物改用 acetonitrile 和 2-phenyl-1,3-butadiene, 則產物可能為 4-苯基-2-甲基吡啶:



這方法所用的溫度太高。

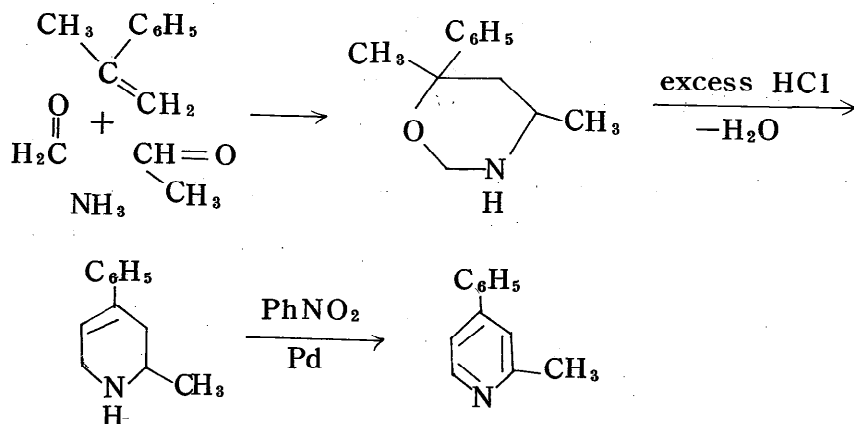
13. C.J. Schmidle 和 R.C. Mansfield 的方法：¹⁶

把 α -methyl styrene、甲醛、氯化銨先縮合成 6-methyl-6-phenyltetrahydro-1,3-oxazine，再用過量的 HCl 處理，脫水變成 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine 然後用 palladium 在硝基苯溶液中脫氫，可得 4-苯基吡啶：



研究抗癌藥物的中間化合物：4-芳基-2-甲基-吡啶之合成方法

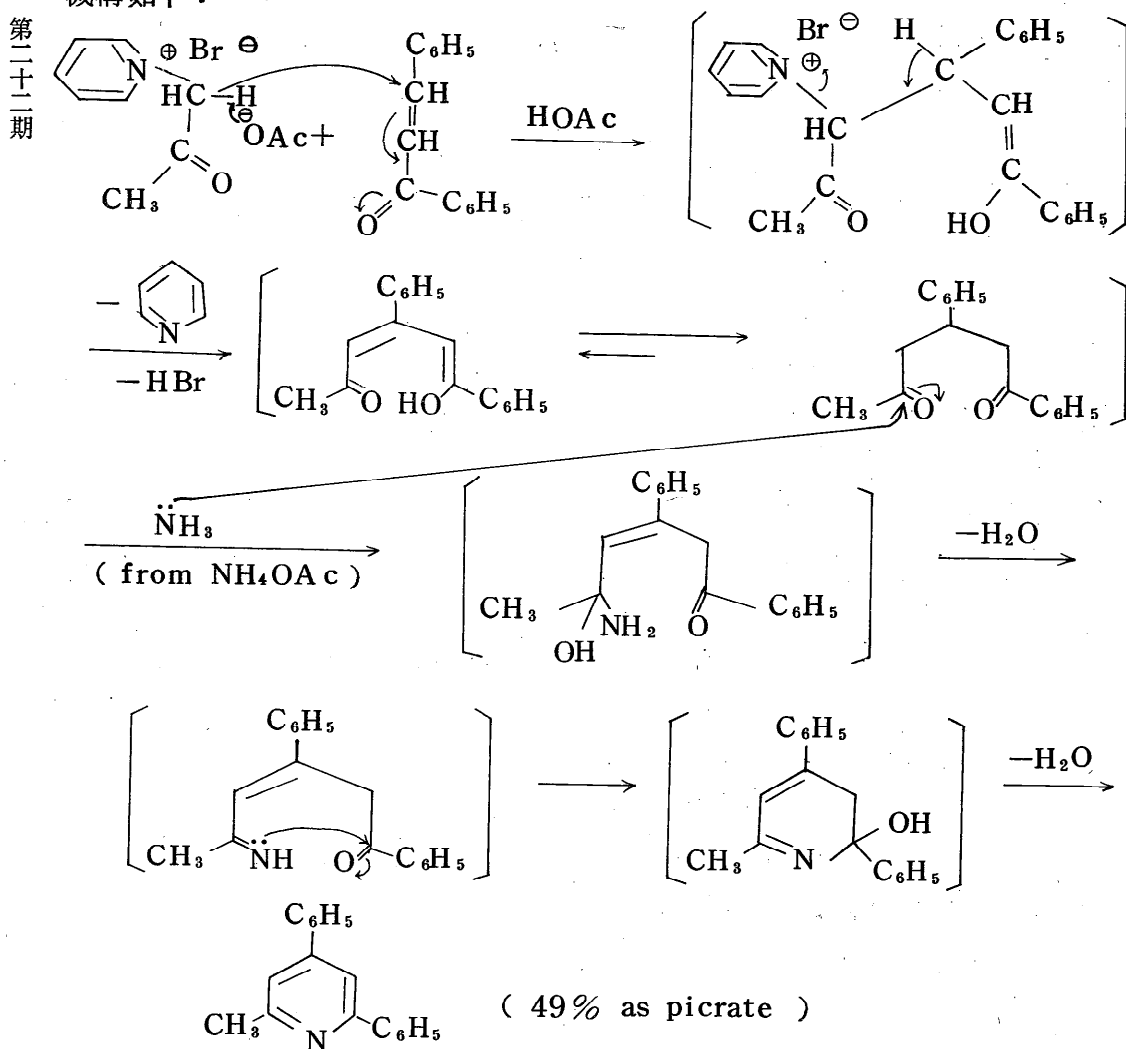
如果把反應物中所用的二分子甲醛改用一分子甲醛與一分子乙醛的混合物，則產物可能為 4-苯基-2-甲基吡啶：



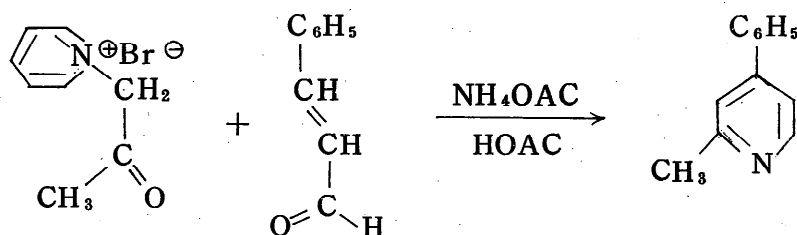
但如此修飾，所得到的產物中可能有其他型式的 condensation products。

14. W. Zecher 和 F. Krohnke 的方法：^{17, 18}

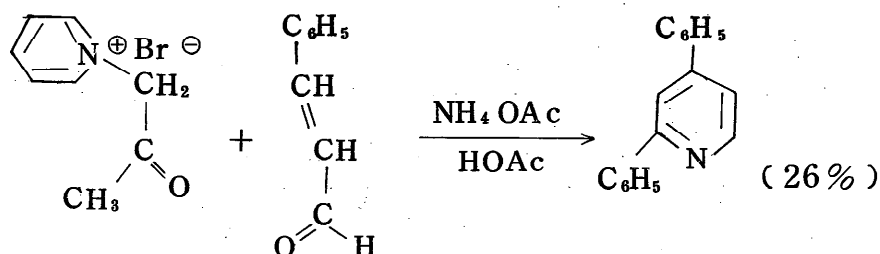
此法是用 acetylpyridinium bromide、benzilideneacetophenone 和醋酸鉍，在冰醋酸溶液中迴流 2 小時，再用 picric acid 的酒精溶液處理，則可得到 2-甲基-4,6-二苯基吡啶的 picrate，產率為 49%。反應方程式及可能的反應機構如下：



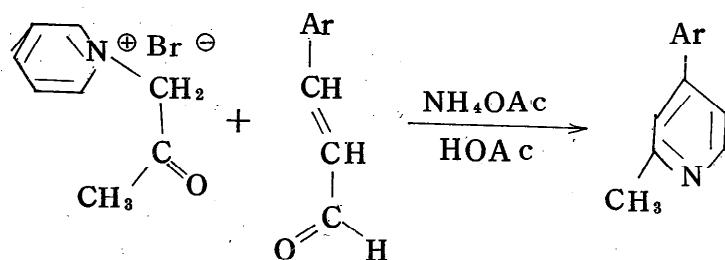
這種方法可以廣泛地用在吡啶類化合物的合成上。¹⁸此方法簡單，產率也不低。所以如果把 benzilideneacetophenone 改用 cinnamaldehyde，則產物可能為 4-甲基-2-甲基吡啶：



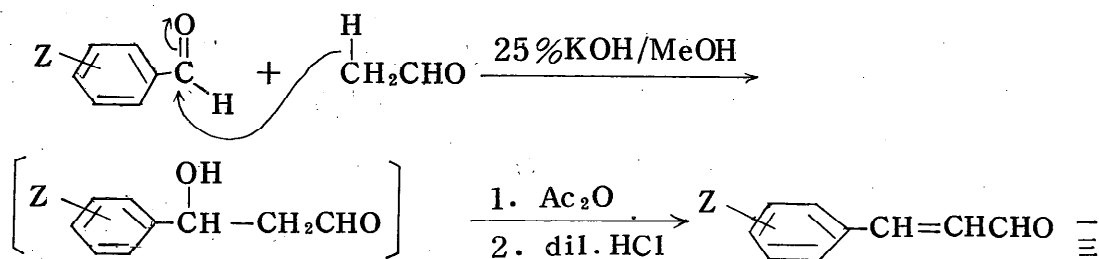
這是一個很可行的方法。和這修飾過的方法相類似的反應是：¹⁸



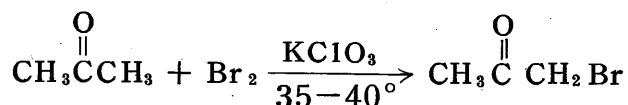
因此，把原來的的方法加以修飾，benzalacetophenone 改用 substituted cinnamaldehyde，則可期望得到 4-芳基-2-甲基吡啶。

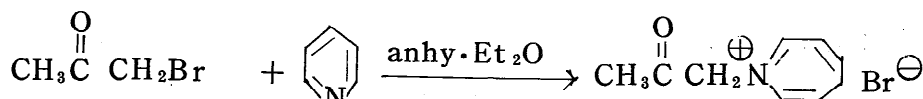


Substituted cinnamaldehyde 可用 substituted benzaldehyde 和乙醛在鹼的催化下作用而得：¹⁹



Acetonylpyridinium bromide 可用丙酮和溴在氯酸鉀催化下先生成溴丙酮，²⁰再把溴丙酮在無水乙醚中和吡啶結合而成：²¹





筆者就是用這修飾過的方法合成了多種 4 - 芳基 - 2 - 甲基吡啶。

文獻

1. K.C. Agrawal, A.J. Lin, B.A. Booth, J.R. Wheaton, and A.C. Sartorelli, J. Med. Chem., 17, 631 (1974).
2. K.C. Agrawal, B.A. Booth, S.M. DeNuzzo, and A.C. Sartorelli, J. Med. Chem., 18, 368 (1975).
3. L. Proevska, A. Orakhovats, and B. Kurtev, Iev. Otd. Khim. Nauki, Bulg. Akad. Nauk., 6(4), 747 (1973); Chem. Abstr., 81, 3737d (1974).
4. P. Doyle and G.J. Stacy, Brit. 1147068 (Cl. C07d) 02 Apr. 1969, Appl.02 Dec. 1966; Chem. Abstr., 71, 38813w (1969).
5. R.S. Long, J. Am. Chem. Soc., 69, 990 (1947).
6. Yu. S. Dolskaya and G. Ya. Kondrateva, Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R., Ser. Khim., (9), 2123 (1970); Chem. Abstr., 74, 64183x (1971).
7. BuLow and Issler, Ber., 36, 2458 (1903); Beilstein, 20, 426.
8. BuLow and Issler, Ber., 36, 2452 (1903); Beilstein, 20, 426.
9. J.M. Bonnier and J. Court, C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. C, 265(3), 133-6 (1967); Chem. Abstr., 68, 59408W (1968).
10. J.M. Bonnier, J. Court, and T. Fay, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967(4), 1204; Chem. Abstr., 68, 95154u (1968).
11. Gohdes, J. Prakt. Chem., 123, 173, 179, 184 (1929); Beilstein, II, 20, 273.
12. L.I. Vereshchagin and I.L. Kotlyarevskii, Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk., 1960, 1632; Chem. Abstr., 55, 8405a (1961).
13. J. Marc, S. Odile, and B. Jean, Bull. Soc. Chim. Fr., 1968(3), 1007; Chem. Abstr., 69, 86788x (1968).
14. E.C. Butterworth, I.M. Heilbron, and D.H. Hey, J. Chem. Soc., 349, 355, 358 (1948).
15. G.J. Jang and W.J.H. McCulloch, J. Am. Chem. Soc., 77, 3143 (1955); Chem. Abstr., 50, 3435h (1956).
16. C.J. Schmidle and R.C. Mansfield, J. Am. Chem. Soc., 78, 1702 (1956).
17. W. Zecher and F. Krohnke, Chem. Ber., 94, 698 (1961); Chem. Abstr., 55, 15483f (1961).
18. F. Krohnke, Synthesis, January, 1. 1976.

19. G. Cignarella, E. Occelli, and E. Testa, J. Med. Chem., 8, 326 (1965).
20. J.R. Catch, D.F. Elliott, D.H. Hey, and E.R.H. Jones, J. Chem. Soc., 272. (1948).
21. F. Krohnke, Ber. 68, 1177 (1935).

研究抗癌藥物的中間化合物：4-芳基-2-甲基吡啶之合成方法