莪术醇在 Woodward-Prévost 反应条件下的产物研究

郭平^a 刘剑敏^a 叶发青^{*,a} 李校堃^a 姚其正^b^(a) 温州医学院药学院 温州 325035^(b) 中国药科大学药学院 南京 210009

摘要 莪术醇分子中含有末端双键, 将其置于 Woodward-Prévost 反应条件下, 并未获得 α -碘代乙酸酯、双乙酸酯、羟基乙酸酯等衍生物, 而得到几个不同产物 A~C. 产物 A~C 通过质谱、核磁共振和 X 衍射分析确证结构, 并对产物产生的可能过程进行了讨论.

关键词 莪术醇; 衍生物; Woodward-Prévost 反应

Some Products of Curcumol under the Woodward-Prévost Conditions

Guo, Ping^a Liu, Jianmin^a Ye, Faqing^{*,a} Li, Xiaokun^a Yao, Qizheng^b^(a) School of Pharmacy, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035^(b) School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Curcumol reacts under the Woodward-Prévost conditions providing not usual products but several unexpected derivatives A~C. The structures of compounds A~C were determined by MS, NMR and X-ray diffraction analysis. A plausible mechanism involved in their formation was discussed.

Keywords curcumol; derivatives; Woodward-Prévost reaction

莪术醇(curcumol), 作为传统中药温莪术的有效成分单体, 其具有良好的抗肿瘤、肿瘤免疫、抗病毒等活性而受到国内外研究的广泛关注^[1-3]. 莪术醇在 20 世纪 70 年代曾短暂用于临床治疗宫颈癌, 但由于其水溶性差、药代动力学局限等问题未能进一步发展成为临床药物^[4]. 最近莪术醇的肿瘤免疫作用再次引起研究者的兴趣, 徐立春等^[5-7]利用莪术醇构建的肿瘤疫苗在临床治疗胃癌取得了良好的效果, 再次展现了广阔的应用前景. 莪术醇的结构修饰改造, 由于其结构的复杂性以及来源限制等因素, 国内外的研究报道相对较少. 邱峰等利用不同细菌代谢的生物氧化方法, 获得一些莪术醇衍生物并对其活性进行了研究^[8]. 从其研究结果来看, 羟基较多的莪术醇衍生物抗肿瘤和抗病毒活性显著优于莪术醇. 但生物氧化方法存在目标产物不确定性以及产率低等缺点, 而莪术醇具有环外双键结构, 我们拟在可使双键羟基化的 Woodward-Prévost 反应条件下, 通过化学方法合成一些莪术醇羟基化衍生物.

Woodward-Prévost 反应是利用碘、醋酸银或苯甲酸银组成的试剂, 将烯键氧化为 1,2-二醇, 反应条件温和,

立体选择性强. 其反应机理是由碘正离子与双键形成环状鎗正离子, 由乙酰氧基负离子从碘桥的背面进攻, 得到 α -碘代乙酸酯, 在银离子作用下, 形成一个五元环状正离子(Woodward-Prévost 中间体, 图 1). 在水条件下, 得到顺式羟基化产物. 而在无水条件下, 由乙酰氧基负离子反面开环得到羟基乙酸酯、双乙酸酯等, 产物进一步水解可得反式羟基化产物^[9,10]. 莪术醇含有环外末端双键, 并不符合 Woodward-Prévost 反应底物通常是环上双键的要求, 其双键羟基化的立体选择性可能难以实现. 而我们在 Woodward-Prévost 反应条件下对莪术醇进行反应过程中发现, 即使降低醋酸银的使用量, 也不能获得莪术醇的 α -碘代乙酸酯衍生物, 换用苯甲酸银同样不能得到 α -碘代苯甲酸酯衍生物, 而得到莪术醇衍生

图 1 Woodward-Prévost 反应机理

Figure 1 Current mechanism of Woodward-Prévost reaction

* E-mail: gp_0713@163.com

Received April 5, 2012; revised May 28, 2012; published online June 4, 2012.

物 **A** 和 **B** 以及一个特殊的开环产物 **C**(图 2). 产物均经过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, HMBC, HMQC, NOESY 等谱图分析, 并进行了信号全归属.

图 2 莪术醇在 Woodward-Prévost 反应条件下的产物

Figure 2 Products of curcumol reaction under Woodward-Prévost conditions

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点用 WC-1 型显微熔点测定仪测定(温度未经校正); 核磁共振谱用 Bruker AVANCE-3600 (600MHz)型核磁共振仪测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 质谱用 Agilent 1100 液质联用仪测定. 所用其它试剂均为市售的分析纯试剂.

1.2 实验方法

将莪术醇 0.47 g (2 mmol) 升华碘和醋酸银加入到冰醋酸或乙酸乙酯、氯仿等溶剂中, 室温避光反应 48 h, TLC 检测反应完全后, 过滤除去不溶物. 旋蒸去除溶剂, 残留物用 30 mL 氯仿溶解, 硫代硫酸钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 用 200~300 目硅胶柱层析[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=30:1]分离纯化得到产物 **A**, **B** 和 **C**, 它们的产率见表 1.

表 1 反应条件对产物收率的影响^a
Table 1 React condition effect on product

	1 ^b	2 ^b	2 ^c	2 ^d
A	50%	45%	60%	55%
B	6%	5%	5%	6%
C	1%	3%	12%	15%

^a 1, 2 为反应物料摩尔比, 1 中 Curcumol: 醋酸银: 碘=1:2:1, 2 中 Curcumol: 醋酸银: 碘=1:1:1; ^b 反应溶剂是醋酸; ^c 反应溶剂是乙酸乙酯; ^d 反应溶剂是氯仿.

1S,4S,7S,8S,10S-7-甲基-10-异丙基-3-羟甲基-11-氧杂三环[6,2,1,0^{4,8}]十一烷-2-烯-1-醇(**A**): 无色晶体. m.p. 166~168 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.94 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.24 (dd, $J=11.8, 9.0$ Hz, 1H), 1.48~1.50 (m, 1H),

1.51~1.53 (m, 1H), 1.54~1.56 (m, 1H), 1.62~1.65 (m, 1H), 1.81~1.85 (m, 1H), 1.90~1.93 (m, 1H), 1.94~1.97 (m, 1H), 2.05 (dd, $J=9.0, 7.8$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J=12.6, 10.8$ Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 5.83 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ : 12.09, 21.82, 23.09, 28.60, 32.02, 32.31, 37.53, 41.39, 50.66, 59.77, 64.50, 87.85, 104.65, 124.80, 144.91; ESI-MS m/z (%): 253.2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C 71.39, H 9.59; found C 71.37, H 9.61

1S,4S,7S,8S,10S-7-甲基-10-异丙基-3-碘甲基-11-氧杂三环[6,2,1,0^{4,8}]十一烷-2-烯-1-醇(**B**): 淡棕色固体. m.p. 107~109 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.25~1.27 (m, 1H), 1.27~1.30 (m, 1H), 1.46~1.50 (m, 1H), 1.51~1.55 (m, 1H), 1.73~1.77 (m, 1H), 1.90~1.95 (m, 2H), 1.95~1.99 (m, 1H), 2.24 (dd, $J=12.6, 10.2$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=9.6, 7.8$ Hz, 1H), 3.80~3.84 (m, 1H), 3.93~3.97 (m, 1H), 6.04 (d, $J=1.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ : 9.36, 11.83, 21.60, 22.84, 27.62, 30.27, 31.27, 36.43, 40.49, 49.90, 60.28, 87.27, 103.46, 127.28, 141.97; ESI-MS m/z (%): 385.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{I}$: C 49.74, H 6.40; found C 49.71, H 6.43.

3S,5S,6S,9S-9-甲基-3-异丙基-6-(3-碘代丙烯-2-基)-1-氧杂-螺[4,4]壬烷-2-酮(**C**): 淡棕色粘稠液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.83 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.23~1.26 (m, 1H), 1.53~1.57 (m, 1H), 1.91~1.94 (m, 1H), 1.95~1.97 (m, 1H), 1.98~2.01 (m, 1H), 2.12~2.15 (m, 1H), 2.15~2.20 (m, 2H), 2.62 (dd, $J=9.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.67~2.72 (m, 1H), 3.96~4.00 (m, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.44 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ : 10.83, 12.87, 18.30, 20.59, 28.35, 28.38, 29.23, 29.51, 45.23, 46.39, 53.41, 92.83, 120.00, 144.42, 178.18; ESI-MS m/z (%): 384.9 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100). Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{I} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 47.38, H 6.63; found C 47.40, H 6.61.

1.3 化合物 A 的 X 射线单晶衍射分析

化合物 **A** 为已知物, 张卉等^[8,11]利用细菌代谢方法分离得到该化合物, 但未见晶体结构报道. 化合物 **A** 的 NMR 数据与报道的数据基本吻合, 少量的差异可能是由于测试使用的溶剂不同造成的. 为进一步确证其结构, 我们用乙醇缓慢挥发法培养了化合物 **A** 的单晶(图 3). 晶体结构的测定在 Bruker Smart CCD 衍射仪上进行, 将 0.18 mm×0.12 mm×0.06 mm 无色单晶置于四圆衍射仪上, 用石墨单色器单色化的 $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1.54178$ Å)

辐射, 以 φ/ω 扫描方式在 $4.60^\circ \sim 66.36^\circ$ 范围内收集 8406 个衍射点, 其中独立衍射点 2187 个 ($R_{\text{int}}=0.0228$), 可观测衍射点 2187 个 [$I > 2\sigma(I)$]. 晶体结构用直接法解出, 修正用 SHELXL-97 程序, 氢原子坐标由差值 Fourier 合成法得到. 最终偏离因子 $R=0.0274$, $wR=0.0765$, $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0459P)^2+0.1358P]$, 最终差值电子云密度的最高峰为 $0.152 \text{ e}/\text{\AA}^3$, 最低峰为 $-0.216 \text{ e}/\text{\AA}^3$, $S=1.071$. 数据存于英国剑桥晶体结构数据中心, CCDC 号为 874495.

图3 化合物 A 的晶体结构图
Figure 3 X-ray crystal structure of A

2 结果与讨论

2.1 反应条件对产物的影响

反应条件对产物的影响很大, 其中醋酸银和碘的使用量与反应溶剂对反应的结果影响尤其显著(表 1). 实验中发现, 在极性强的醋酸溶剂中, 如果加热回流反应, 产物 A 的产量低且产物复杂. 在避光以及室温条件下, 反应产物比较单一, 杂点较少, 容易分离纯化. 当醋酸银和碘远过量与莪术醇反应时, 化合物 C 的量非常少, 仅 TLC 可见. 当碘与莪术醇的量相当时, 随着醋酸银量的减少, 化合物 C 产生的量有显著增加. 而用低极性的溶剂如乙酸乙酯、氯仿时, 反应后 C 的收率均强于在醋酸中的结果, 但对 A, B 的影响并不显著. 我们尝试在反应中加入碘化钾催化, 发现产物 B 增加明显.

2.2 产物产生的可能机理

莪术醇在 Woodward-Prevost 反应条件下并没有获得 α -碘代乙酸酯等常规产物. 我们分析认为, 主要可能是由于莪术醇特殊的结构造成的. 实验中主产物为 A 和 B. 我们使用过氧化物对莪术醇双键环氧化, 得到上环氧产物和下环氧产物(约 1:4). 由于莪术醇半缩酮结构的影响, 其环氧产物在碱性条件下很容易进一步开环脱水, 同样可得产物 A. 进一步研究发现, 上环氧产物可以发生胺解开环反应, 而下环氧产物很难发生, 说明形成三元环后上方的位阻较大. 同理, 我们可认为莪术醇

的环外双键形成的碘桥以下方碘桥为主, 而乙酰氧基位阻较大, 从而难以得到预期的 α -碘代乙酸酯. 另外实验中反应条件温和, 尽管使用无水溶剂抑制酯的分解, 依然未能检测到有 α -碘代乙酸酯中间体生成. 产物 A 在无水条件下产率略有降低, 但仍旧是反应的最主要产物. 产物 A 可能是由羟基进攻环外碳原子开环脱去一分子碘化氢形成, 而产物 B 可能是由羟基进攻环上碳原子开环脱去一个水分子形成. 由于两者形成位阻因素的影响, 产物 A 的生成占据绝对优势. 而环断裂形成内酯产物 C, 可能是由于上方碘桥中间体受到双键 β 位羟基的影响生成的. 这种 Woodward-Prevost 反应中由于底物结构中双键 α -位羟基的影响而形成异常产物的, 亦有文献报道^[12]. 而通常 β 位基团由于距离较远, 对双键的反应影响较小. 但在本实验中, 莪术醇由于桥环刚性以及左侧五元环的位阻影响, 迫使碘桥在双键上方形成后更靠近 β 位羟基, 从而形成特殊的开环产物 C. 实验中观察到非极性溶剂对于产物 C 的形成有利, 而且产物 C 的最佳收率与环氧反应实验中上方环氧产物的比例接近. 由此我们推测反应可能的机理如图 4.

图4 产物 A, B 和 C 的可能生成机制
Figure 4 Plausible mechanism involved the production A, B and C

总之, 由于莪术醇特殊的结构, 双键旁的空间位阻效应以及 β 位基团的影响, 未能按照正常的 Woodward-Prevost 机理生成 α -碘代乙酸酯等产物, 而得到几个意外产物.

References

- [1] Hikino, H.; Meguro, K.; Sakurai Y.; Takemoto, T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **1965**, *13*(12), 1484.
- [2] Wang, S. L.; Guo, D. W.; Meng, Z. K. *US 2007/0191360*, **2007** [*Chem. Abstr.* **2005**, *144*, 32277].
- [3] Wang, Y. X.; Xu, L. C. *Med. Recap.* **2009**, *15*, 3483 (in Chinese). (王耀霞, 徐立春, 医学综述, **2009**, *15*, 3483.)
- [4] Su, C. Y.; Liu, J. Y.; Xu, H. X. *Acta Pharm. Sin.* **1980**, *15*, 257 (in Chinese). (苏成业, 刘金友, 许洪霞, 药学报, **1980**, *15*, 257.)
- [5] Xu, L. C.; Xu, X. Y.; Cheng, P.; Zhou, J. *J. Pract. Oncol.* **2007**, *22*, 108 (in Chinese). (徐立春, 许祥裕, 陈平, 周娟, 实用肿瘤杂志, **2007**, *22*, 108.)
- [6] Zhang, W. W.; Wang, Z. P.; Chen, T. S. *Med. Oncol.* **2011**, *28*, 307.
- [7] Xu, L. C.; Piao, P.; Cheng, P.; Liu, X. D. *J. Oncol.* **2007**, *13*, 303 (in Chinese). (徐立春, 卜平, 陈平, 刘晓丹, 肿瘤学杂志, **2007**, *13*, 303.)
- [8] Zhang, H. *Ph.D. Dissertation*, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, **2005** (in Chinese). (张卉, 博士论文, 沈阳药科大学, 沈阳, **2005**.)
- [9] Hamm, S.; Henning, L.; Findeisen, M.; Muller, D.; Welzel, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1345.
- [10] Myint, Y. Y.; Pasha, M. A. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4477.
- [11] Zhang, H.; Qiu, F.; Yao, X. S. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2007**, *4*, 311.
- [12] Katoch, R.; Baig, M. H.; Trivedi, G. K. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 524.

(Li, L.; Fan, Y.)