利用 Diels-Alder 反应构建桉烷类倍半萜骨架关键中间体的研究

张宇 王鹏辉 楚勇 刘明明

陈广怡 陆银萍 叶德泳*

(复旦大学药学院药物化学教研室 上海 201203)

摘要 以 3-甲基-1,3-间苯二酚和异戊醛为原料分别合成亲双烯 2-甲氧基-6-甲基对苯醌和双烯 1-甲氧基-3-异丙基-1,3-丁二烯, 通过 Diels-Alder 反应, 高区域选择性地得到桉烷类倍半萜骨架中间体 **2c**.

关键词 Diels-Alder 反应; 桉烷; 倍半萜; 区域选择性

Studies on Constructing of the Key Intermediate of Eudesmane Sesquiterpenoid Analogues via Diels-Alder Reaction

Zhang, Yu Wang, Penghui Chu, Yong Liu, Mingming

Chen, Guangyi Lu, Yinping Ye, Deyong*

(Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

Abstract The key intermediate of eudesmane sesquiterpenoid analogue **2c** was synthesized with high regioselectivity via Diels-Alder reaction from the dienophile 2-methoxyl-6-methyl-1,4-benzoquinone and the diene 1-methoxyl-3-isopropyl-1,3-butadiene.

Keywords Diels-Alder reaction; eudesmane; sesquiterpenoid; regioselectivity

桉烷类倍半萜(eudesmane sesquiterpenoids)是一类重要的天然产物, 在自然界中分布广泛, 大多数存在于植物精油中^[1]. 它们具有广泛的生物活性, 如晶状体醛酶还原酶(糖性白内障相关酶)抑制活性^[2], 5-脂氧酶抑制活性^[3], 细胞生长调节^[4], 免疫调节^[5], 抗食^[6], 抗真菌、细菌和原虫^[7], 抗炎^[8]及抗癌^[9]等. 柠条醇 A (Carainterol A, **1**, Scheme 1)是从豆科植物中间锦鸡儿(*Caragana intermedia*)中分离得到的一个桉烷类倍半萜, 在体外肌肉细胞 C2C12 糖消耗试验中显示出良好的降糖活性^[10], 其全合成已成功地完成^[11]. 但合成路线采用线性步骤, 收率较低, 且不利于衍生物的合成. 为了进一步研究其构效关系, 我们在此报道利用 Diels-Alder 反应一步构建该化合物桉烷类骨架关键中间体四氢萘-1,4-二酮类化合物 **2** 的方法, 用于合成柠条醇 A 的结构类似物(Scheme 1). 该方法通过变换 Diels-Alder 反应底物的取代基来实现关键中间体骨架上多种取代基的引入, 以丰富桉烷衍生物的化学多样性. 由于采用汇聚式

合成路线, 利于提高总收率和合成效率. 该方法有望成为一条方便的、快速合成柠条醇 A 衍生物及其结构类似物的通路.

1 结果与讨论

我们按 Scheme 2 所示路线成功合成得到亲双烯 **3** 和双烯 **4a**, 并进一步尝试了在手性催化剂酒石酸衍生物二酯 *D*-Ti-(–)-TADDOL 催化条件下进行的 Diels-Alder 反应, 以高收率得到了加成产物 **2a** 和 **2b** [$n(\mathbf{2a}) : n(\mathbf{2b}) = 1 : 8$], 产物的区域选择性和我们的预期恰好相反, 但符合 Engler 等^[12]之前的报道.

为此, 我们对 Diels-Alder 反应的底物进行了优化, 以期解决反应的区域选择性问题. 根据前线分子轨道理论(frontier molecular orbital, FMO), 重新设计了双烯的结构, 在 **4a** 的 C¹ 位引入供电子的甲氧基. 在正常电子需求的 Diels-Alder 反应中, 不对称双烯和亲双烯的加成方向由共轭体系末端的原子轨道系数决定, 系数越大,

* E-mail: dyee@shmu.edu.cn

Received September 3, 2011; revised March 8, 2012; accepted March 23, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30672511) and the National Drug Innovation Program (No. 2009ZX09301-011).

国家自然科学基金(No. 30672511)和创新药物平台(No. 2009ZX09301-011)资助项目.

Scheme 1

Scheme 2

则过渡态的轨道重叠越好, 反应中越容易成键. 甲氧基的引入可有效增大双烯 C^1 位的轨道系数, 藉此逆转原 Diels-Alder 反应的区域选择性, 获得我们预期的产物. 此外, 甲氧基的供电子效应可显著提高双烯的反应性, 有助于提高 Diels-Alder 反应的活性(图 1). 因此我们设计合成了双烯 **4b** (Scheme 2).

亲双烯 **3** 和双烯 **4b** 在手性催化剂 D -Ti-(-)-TADDOL 催化下成环, 显示了较好的反应活性和区域选择性, 并体现了一定的立体化学控制(表 1, Entries 2, 3), 得到了优势产物 **2c** (Scheme 2). 通过手性 HPLC 色谱分离, 显示 D -Ti-(-)-TADDOL 催化条件下反应的产物 **2c** 具有对映体过量(图 2). **2c** 的绝对构型确证尚在进行中.

图 1 C^1 位甲氧基控制区域选择性的假设
Figure 1 Hypothesis of regioselective control by methoxyl group in the C^1 site

表 1 Diels-Alder 反应的结果
Table 1 The results of Diels-Alder reaction

Entry	Diene	Catalyst	Selectivity	Yield/%
1	4a	TiCl ₄ , Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ , D-(–)-TADDOL	$n(2a) : n(2b) =$ 1 : 8 ^a	89
2	4b	TiCl ₄ , Ti(OPr- <i>i</i>) ₄	No 2d was detected ^b	87
3	4b	TiCl ₄ , Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ , D-(–)-TADDOL	66% ee ^c	83

^a Determined by GC-MS; ^b by H₂COSY (Figure 2); ^c determined by chiral column chromatography (the confirmation of the configuration is under progress).

图 2 2c 的 H₂C-COSY 谱(A)和手性色谱图(B)

Figure 2 H₂C-COSY spectrum (A) and chiral chromatogram (B) of 2c

至此, 我们通过 Diels-Alder 反应, 一次性构建了桉烷类倍半萜骨架中间体 2c. 该方法具有较高的区域选择性和潜在的立体选择性.

2 实验部分

2.1 仪器和试剂

GC-MS(EI)用 Thermoelectron Focus DSQ; NMR 用 Bruker DPX 400 MHz 核磁共振仪测定(TMS 为内标); ee 值由手性 OD-H 柱的 Agilent1100 型 HPLC 测定; 柱层析用硅胶(200~300 目)和薄层层析板为青岛海洋化工

厂生产. 所购试剂皆为分析纯, 全部溶剂和部分试剂按照标准方法^[13]纯化处理. D-(–)-TADDOL 参考 Narasaka 等^[14]方法制备.

2.2 2-甲氧基-6-甲基对苯醌(3)的合成

于 100 mL 干燥的圆底烧瓶中加入 20 mL 无水丙酮, 将 3,5-二羟基甲苯(1 g, 7.03 mmol)溶于其中, 加入无水碳酸钾(4.86 g, 49.3 mmol), 开启搅拌, 逐滴加入碘甲烷 2.5 mL (7 g, 49.3 mmol), 避光回流 6 h. 过滤, 滤液浓缩后柱层析(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=30:1$), 可得到 1.05 g 化合物 6, 产率 99%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.29 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 6.31 (t, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=2.1$ Hz, 2H)^[15]; ESI-MS m/z : 153.1 ([M+H]).

取化合物 6 (609 mg, 4 mmol)溶于 98%甲酸 10 mL 中, 于冰水浴中搅拌, 缓慢滴加 30%双氧水(2 mL, 20 mmol), 维持温度 40 °C 反应过夜. TLC 检测反应结束后, 用蒸馏水稀释, 以 20 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤至中性, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩后柱层析(石油醚/丙酮, $V:V=36:10$), 可得 487 mg 化合物 3, 产率 80%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.06 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.86 (s, 1H), 6.52 (s, 1H)^[15]; ESI-MS m/z : 153.1 ([M⁺+H]), 175.0 ([M⁺+Na]).

2.3 双烯 4a 和 4b 的合成

2.3.1 2-异丙基-1,3-丁二烯(4a)的合成

于 250 mL 圆底烧瓶中加入二甲胺盐酸盐(57.8 g, 0.71 mol), 40%的甲醛溶液(52.43 g, 0.7 mol)和异戊醛(64.1 mL, 0.58 mol), 回流 24 h. 反应完成后将回流装置改为蒸馏装置, 以水蒸汽带出有机相, 至原烧瓶内液体不再分层, 接收瓶内不再有有机相滴出为止. 用分液漏斗分出接收瓶内的有机相, 无水 MgSO₄ 干燥, 可得粗品. 蒸馏粗品, 得到 41.73 g 淡黄色油状液体 8, 产率 83.2%. b.p. 108 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.05 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 2.76~2.84 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 10.1 (s, 1H)^[16].

取 500 mL 干燥的三颈圆底烧瓶, 投入 NaH (5.2 g, 0.13 mol), 氮气保护下加入 DMSO (10.16 g, 0.13 mol), 加热至 70 °C, 反应剧烈, 同时放出氢气, 需密切留意瓶内压力, 以防爆炸. 不再放出气体后, 撤去油浴, 冷至室温, 加无水 DMSO 60 mL 稀释, 取 52.5 g 三苯基膦碘甲烷(自制)溶于 250 mL 无水 DMSO, 慢慢滴加入体系中, 滴加完成后继续在室温下反应 0.5 h. 体系用冰浴冷却, 慢慢滴入 2-异丙基丙烯醛(8, 11.46 g, 0.11 mol). 滴加完成后继续在室温下反应 4 h. 减压蒸馏, 馏分用干冰-乙醇冷冻液冷凝, 可得 2-异丙基-1,3-丁二烯(4a) 10.5 mL, 纯度>98% (GC-MS). b.p. 86~87 °C/101 kPa; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.13 (d, $J=6.9$ Hz, 6H),

2.64 (heptet, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.01~5.09 (m, 3H), 5.15 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J=10.8, 17.6$ Hz, 1H)^[16].

2.3.2 1-甲氧基-3-异丙基-1,3-丁二烯(4b)的合成

取干燥的 500 mL 三颈圆底烧瓶, 加入甲缩醛 26 mL, 无水甲苯 80 mL 和无水溴化锌 6.6 mg, 氮气保护下逐滴加入乙酰氯 21 mL, 内温逐渐上升至 45 °C 后开始回落. 继续反应 2 h 后可得氯甲基甲醚的甲苯溶液. 取三苯基膦 77 g, 溶于 150 mL 无水甲苯注入反应体系, 80 °C 油浴下反应 24 h. 抽滤, 固体在真空烘箱内烘干. 得粉末状三苯基膦氯甲醚 96 g (产率 95.6%). Wittig 反应操作参考第 2.3.1 节, 减压蒸馏, 收集 80~100 °C/0.13 kPa 馏分, 水洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 可得 6.7 mL 4b, $E:Z=1.35:1$ (GC-MS), 产率 53%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.05 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 2.40~2.45 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.42 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=12.9$ Hz, 1H)^[17].

2.4 6-异丙基-2-甲氧基-8a-甲基-4a,5,8,8a-四氢萜-1,4-二酮(2a)和 7-异丙基-2-甲氧基-8a-甲基-4a,5,8,8a-四氢萜-1,4-二酮(2b)的合成

取 50 mL 干燥反应烧瓶, 加入 8 mL 无水二氯甲烷和异丙醇钛 843.08 mg (2.97 mmol), 室温下再加入四氯化钛 500 mg (2.64 mmol), 室温下反应 1 h. 减压除去二氯甲烷, 得白色钛固体, 溶于 10 mL 甲苯, 冷至 -78 °C. 逐滴加入 *D*-(+)-TADDOL (930 mg, 1.76 mmol) 的甲苯溶液(15 mL), 搅拌 30 min 后, 先后将亲双烯 3 (190 mg, 1.25 mmol) 溶于 7 mL 甲苯以及 2-异丙基-1,3-丁二烯(4a, 167 mg, 1.74 mmol) 溶于 5 mL 甲苯的溶液分别加入体系中, 于 -78 °C 下反应 5 h. 往体系中加入 NaHCO₃ 和异丙醇, 慢慢用水稀释, 150 mL 二氯甲烷分三次萃取, 有机相合并, 无水 MgSO₄ 干燥, 得粗品. 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=20:3$), 得到 275 mg 透明油状的主产物 2b, 产率 89%. 同时经过 GC-MS 检测并结合 Engler 等^[12]的结果证实有化合物 2a 生成, 其物质的量为 2b 的 1/8. 2b: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.94 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.70 (d, $J=17$ Hz, 1H), 2.11~2.21 (m, 2H), 2.45 (dd, $J=17, 2$ Hz, 1H), 2.60~2.65 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=6, 6$ Hz, 1H), 5.30~5.38 (m, 1H), 5.85 (s, 1H)^[12].

2.5 6-异丙基-2,8-二甲氧基-8a-甲基-4a,5,8,8a-四氢萜-1,4-二酮(2c)的合成

取 100 mL 干燥反应烧瓶, 加入 8 mL 无水二氯甲烷, 加入异丙醇钛 843.08 mg (2.97 mmol), 室温下再加入四氯化钛 500 mg (2.64 mmol), 室温下反应 1 h. 减压除去二氯甲烷, 得白色“钛固体”, 溶于 10 mL 甲苯, 冷至

-78 °C, 逐滴加入 *D*-(+)-TADDOL (930 mg, 1.76 mmol) 的甲苯(15 mL)溶液, 搅拌 30 min, 再将亲双烯 3 (502 mg, 3.3 mmol) 溶于 10 mL 甲苯的溶液逐滴加入体系, 反应 10 min. 然后将 1-甲氧基-3-异丙基-1,3-丁二烯(4b, 420 mg, 3.3 mmol) 溶于 5 mL 甲苯的溶液中逐滴加入体系中, 继续 -78 °C 反应 5 h. 反应结束后, 往体系中加入 NaHCO₃ 和异丙醇, 慢慢用水稀释, 150 mL 二氯甲烷分三次萃取, 有机相合并, 无水 MgSO₄ 干燥, 得粗品. 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯, $V:V=20:3$). 再经制备色谱进一步分离, 得到 761.5 mg 无色油状物 2c, 产率 83%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.06 (d, $J=4$ Hz, 6H), 1.33 (s, 3H), 2.11~2.17 (m, 1H), 2.24~2.27 (m, 1H), 2.55 (d, $J=12$ Hz, 1H), 2.92 (q, $J=4$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.04 (brs, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.91 (s, 1H); HRMS calcd for C₁₆H₂₂O₄Na [$M^+ + Na$] 301.1410, found 301.1412.

References

- [1] Xu, R.-S. *Nature Products Chemistry*, 2nd ed., Science Press, Beijing, 2005, p. 196 (in Chinese). (徐任生, 天然产物化学(第二版), 科学出版社, 北京, 2005, p. 196.)
- [2] Masayuki, Y.; Toshio, M.; Toshiyuki, M.; Iwao, T.; Shoichi, H.; Hisashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1999, 47, 340.
- [3] Resch, M.; Steigel, A.; Chen, Z.-L.; Bauer, R. *J. Nat. Prod.* 1998, 61, 347.
- [4] Ryu, S. Y.; Oak, M. H.; Kim, K. M. *Planta Med.* 2000, 66, 171.
- [5] Shekhani, M. S.; Shah, P. M.; Yasmin, A.; Siddiqui, R.; Perveen, S.; Khan, K. M.; Kazmi, S. U.; Atta-ur-Rahman. *Phytochemistry* 1990, 29, 2573.
- [6] Faini, F.; Labbe, C.; Torres, R.; Delle, M. G.; Delle, M. F.; Coll, J. *Nat. Prod. Lett.* 1997, 11, 1.
- [7] Al-Dabbas, M. M.; Hashinaga, F.; Abdelgaleil, S. A. M.; Suganuma, K.; Akiyama, H. H. *J. Ethnopharmacol.* 2005, 97, 237.
- [8] Donadel, J.; Guerreiro, E.; Maria, A. Q.; Wendel, G.; Enriz, R. D.; Giordano, O. S.; Tonn, C. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3547.
- [9] Wang, C.-C.; Chen, L.-G.; Yang, L.-L. *Planta Med.* 2002, 68, 204.
- [10] Sun, Z.-H.; Chen, B.; Zhang, S.; Hu, C.-Q. *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 1975.
- [11] Ma, K.-Q.; Zhang, C.-B.; Liu, M.-M.; Chu, Y.; Zhou L.; Hu, C.-Q.; Ye, D.-Y. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1870.
- [12] Engler, T. A.; Letavic, M. A.; Lynch, K. O.; Takusagawa, F. *J. Org. Chem.* 1994, 59(5), 1179.
- [13] Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 6th ed., Elsevier Science, Oxford, 2009.
- [14] Minamikawa, H.; Hayakawa, S.; Yamada, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 4379.
- [15] Roberta, B.; Enrico, M.; Maurizio, B.; Giancarlo, F.; Marcella, P.; Sabrina, T. *Tetrahedron* 2006, 62, 7733.
- [16] Marvel, S.; Myers, L.; Saunders, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 1694.
- [17] Kleijn, H.; Meijer, J.; Westmijze, H.; Vermeer, P. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1977, 96, 251.

(Zhao, C.)