

顺式凯林内酯合成方法的改进

尤文春, 晋慧, 韩大雄^{*}(厦门大学医学院药理学系, 福建 厦门 361005)

摘要: 目的 研究氧化钨在顺式凯林内酯合成上的应用。方法 以 2-甲基-3-丁炔-2-醇和 7-羟基香豆素为原料, 经过羟基的炔化以及 Claisen 重排反应得到邪蒿素, 再以邪蒿素为原料, 利用氧化钨为催化氧化剂, 得到顺式凯林内酯。结果 产物经熔点测定、质谱及核磁共振氢谱得到确认。结论 该研究给顺式凯林内酯的合成提供了一种新的方法。

关键词: 邪蒿素; 凯林内酯; 氧化钨; 合成

中图分类号: R916.41

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)11-1109-03

作者简介: 尤文春, 男, 硕士 Tel: (0592)2180584
(0592)2188681 E-mail: daxiong@xmu.edu.cn

E-mail: youwenchun@163.com

^{*}通信作者: 韩大雄, 男, 博士, 副教授 Tel:

中国现代应用药学 2010 年 12 月第 27 卷第 12 期

Chin JMAP, 2010 December, Vol.27 No.12

• 1109 •

Improvement of the Synthesis of (±)-cis-Khellactone

YOU Wenchun, JIN Hui, HAN Daxiong* (Department of Pharmacy, Medical College of Xiamen University, Xiamen 361005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To research oxidative ruthenium used in the application of the synthesis of (±)-cis-khellactone. **METHODS** First seselin was synthesized from 2-methyl-3-buten-2-ol and 7-hydroxycoumarin by alkylation of hydroxy group and Claisen rearrangement. And then oxidative ruthenium was used to catalyze and oxidize seselin. Successfully, (±)-cis-khellactone was produced. **RESULTS** The structure was characterized by MS and NMR. **CONCLUSION** This study provides a new method to synthesize (±)-cis-khellactone.

KEY WORDS: seselin; khellactone; oxidative ruthenium; synthesis

顺式凯林内酯类香豆素为 7, 8-吡喃香豆素中的一种, 它们都以顺式凯林内酯[(±)-cis-khellactone, 1]为母核。该类香豆素具有显著的扩张血管^[1]和抗病毒的作用^[2]。例如从伞形科植物白花前胡中提取出来的白花前胡丙素具有显著增加冠状动脉血流量的作用; 从伞形科植物北美前胡果实中分离得到的北美前胡素, 也具有显著的解痉和冠状动脉扩张作用^[1]; 3',4'-Di-O-S(-)-camphanoyl-3'R,4'R-(+)-cis-khellactone(DCK), 则具有显著的抗艾滋病病毒作用^[2]。

顺式凯林内酯的合成主要包括邪蒿素(6)的合成及邪蒿素 3'位双键的氧化。其中邪蒿素的合成, 传统路线^[3]选用 3-氯-3-甲基-1-丁炔(3)和 7-羟基香豆素(4)为起始物, 经 7-(1, 1-二甲基-2-炔丙氧基)香豆素(5), 合成 6, 见图 1。6 的合成过程中会产生线性结构花椒内酯的副产物, 需要柱层析分离, 使得分离繁琐^[4]。本研究用 2-甲基-3-丁炔-2-醇(2)和 7-羟基香豆素(4)为原料, 用重结晶的方法除去线性结构花椒内酯, 得到高纯度的 6。再用氧化钌催化氧化邪蒿素 3'位双键, 得到顺式凯林内酯。其中氧化钌由氯化钌水合物和高碘酸钠反应而得。相比于文献中常用的钨类试剂(OsO_4 等)为催化氧化剂, 氯化钌水合物和高碘酸钠具有毒性低且价格便宜的特点。具体合成路线见图 1。

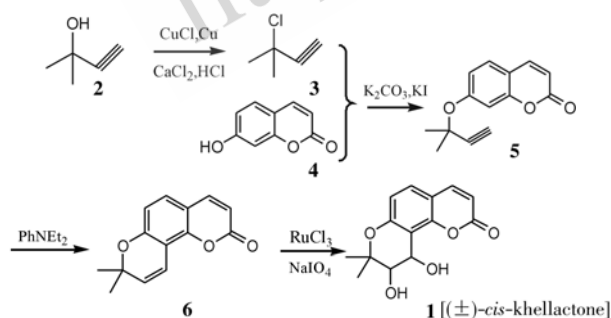


图 1 顺式凯林内酯的合成路线

Fig 1 The synthetic route of (±)-cis-khellactone

1 实验仪器及试剂

熔点仪: 申光 WRR 熔点仪; 核磁共振波谱仪: Bruker ADVANCE III 400M; 液质联用仪: 安捷伦 6310; 旋光仪: 鲁道夫旋光仪 Autopol IV; 氘代试剂: CDCl_3 , TMS 为内标。

2 实验与结果

2.1 7-(1,1-二甲基-2-炔丙氧基)香豆素(5)

36%的浓盐酸 107 mL, 氯化钙 14 g(0.126 mol), 氯化亚铜 5 g(0.5 mol), 微量铜粉 0.05 g(0.7 mmol)于冰水浴中搅拌 5 min, 滴加 2-甲基-3-丁炔-2-醇 25 mL(0.271 mol), 滴毕, 冰水浴中反应 70 min。反应液分层, 取有机层, 用饱和氯化钠水溶液 75 mL 洗 3 次, 水 75 mL 洗 3 次^[5]。收集有机层, 为 3。加入氯化钙干燥。该步产物直接用于下一步反应。

7-羟基香豆素 8 g(49.4 mmol), 碳酸钾 8 g(58 mmol), 碘化钾 1.2 g(7.2 mmol)置于丙酮 200 mL 中, 室温搅拌 1 h, 加入 3(10 mL), 70 °C 下反应 24 h; 再加入碳酸钾 8 g(58 mmol)和 3(10 mL), 继续反应 24 h^[3]。反应液浓缩至干, 加入乙酸乙酯 200 mL 和水 100 mL, 分出有机相。经水 100 mL 洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 用乙酸乙酯重结晶得白色方片状结晶 5(7.5 g, 收率 66%), mp 135~136 °C(文献^[6] mp 136~140 °C)。经 HPLC 检测, 4.98 min 出现主峰, 用面积归一化法算得其相对含量为 98.69%。ESI-POS-MS(m/z): 229.0[M+H]⁺; ¹H-NMR, δ : 1.71[6H, s, 2'-(CH₃)₂], 2.67(1H, s, H-4'), 6.27(1H, d, J =9.2, H-3), 7.05(1H, dd, J_1 =2.4, J_2 =8.4, H-6), 7.31(1H, d, J =2.4, H-8), 7.36(1H, d, J =8.4, H-5), 7.64(1H, d, J =9.6, H-4)。

色谱条件: 色谱柱: Agilent TC-C₁₈ analytical 4.6 mm×250 mm, 5-Micron; 进样量 2 μL ; 流速 1.000 mL·min⁻¹; 流动相: 75%甲醇, 25%水; 柱

温: 30 °C, 检测波长: 217 nm。

2.2 邪蒿素(6)

化合物 5(4.4 g, 19.3 mmol)于 *N,N*-二乙基苯胺 30 mL 中, 200 °C 回流 2 h^[3], 冷却后, 减压蒸除 *N,N*-二乙基苯胺, 剩余物中加入乙酸乙酯 100 mL, 经 2 mol·L⁻¹ 硫酸水溶液 50 mL 洗 3 次, 饱和氯化钠水溶液 100 mL 洗 3 次和水 100 mL 洗 3 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 乙酸乙酯重结晶得黄色颗粒状结晶 6(3.5 g, 收率 79.5%), mp 115~116 °C(文献^[3] mp 119~120 °C)。经 HPLC 检测, 5.99 min 出现主峰, 用面积归一化法算得其相对含量为 99.18%, 色谱条件见“2.1”项下内容。ESI-POS-MS(*e/m*): 229.2[M+H]⁺; ¹H-NMR, δ: 1.46[6H, s, 2'-(CH₃)₂], 5.71(1H, d, *J*=10, H-3'), 6.20(1H, d, *J*=9.6, H-3), 6.70(1H, d, *J*=8.4, H-6), 6.86(1H, d, *J*=10, H-4'), 7.19(1H, d, *J*=8.4, H-5), 7.58(1H, d, *J*=9.6, H-4)。

2.3 顺式凯林内酯(1)

将邪蒿素 2.94 g(12.9 mmol)溶于乙酸乙酯 75 mL 和乙腈 75 mL 的混合溶剂中, 加入含氯化钨水合物 0.23 g(约 0.87 mmol)及高碘酸钠 4.08 g(19 mmol)的水溶液 25 mL, 在冰水浴中反应 3 min 后, 加入水合硫代硫酸钠 5 g(20 mmol)水溶液, 淬灭反应^[7]。乙酸乙酯 30 mL 萃取 3 次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸干, 经硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=3: 2 为洗脱剂)纯化, 得白色粉末状固体 1(2.13 g, 收率 63%), mp 153~156 °C(文献^[3] mp 157~158 °C)。旋光值 [α]₅₈₉²² = -0.7(*c*=1 g·mL⁻¹, CHCl₃)。可以推测产物中 3'S,4'S-

凯林内酯和 3'R,4'R-凯林内酯的比例接近 1: 1。检索 Beilstein/Gmelin Cro-ssfire 数据库可知: 3'S,4'S-凯林内酯旋光值为 [α]₅₈₉²² = -80~-75(*c*= 1 g·mL⁻¹, CHCl₃), 3'R,4'R-凯林内酯旋光值为 [α]₅₈₉²² = +75~+80(*c*=1 g·mL⁻¹, CHCl₃)。ESI-POS-MS(*e/m*): 263.0[M+H]⁺; ¹H-NMR, δ: 1.43(3H, s, 2'-CH₃), 1.47(3H, s, 2'-CH₃), 3.53(1H, br s, 3'-OH), 3.88(1H, d, *J*=4.8, H-3'), 4.50(1H, br s, 4'-OH), 5.23(1H, d, *J*=4.8, H-4'), 6.26(1H, d, *J*=9.6, H-3), 6.80(1H, d, *J*=8.4, H-6), 7.34(1H, d, *J*=8.4, H-5), 7.67(1H, d, *J*=9.6, H-4)。

REFERENCES

- [1] KONG L Y, PEI Y H, LI X, et al. Progress in research of khellactone [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 1994, 6(1): 50-65.
- [2] MADOKA S, YU D L, SUSAN L M, et al. Syntheses and anti-HIV activity of phenolic and aza 3',4'-di-*O*-(*-*)-camphanoyl-(+)-*cis*-khellactone(DCK) derivatives [J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(21): 6852-6858.
- [3] LI H, YOSHIKI K, COSENTINO L M, et al. Synthesis and anti-HIV activity of dihydroseselins and related analogs [J]. J Med Chem., 1994, 37(23): 3947-3955.
- [4] GUO H F, ZHOU P L, GONG Z H, et al. Synthesis and antinociceptive activity of seselin derivatives [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2008, 43(9): 930-933.
- [5] HENNION G F, BOISSEUE P A. Preparation of *t*-acetylenic chlorides [J]. J Org Chem, 1961, 26(3): 725-726.
- [6] MURRAY R D H, BALLANTYNE M M, MATHAI K P. Convenient syntheses of the coumarins, osthenol, demethyl-suberosin and coumurrayin [J]. Tetrahedron, 1971, 27(6): 1247-1251.
- [7] SHING K M T, TAM K W E, TAI W F V, et al. Ruthenium-catalyzed *cis*-dihydroxylation of alkenes: scope and limitations [J]. Chem Eur J, 1996, 2(1): 50-57.

收稿日期: 2010-04-07