

Design and Synthesis of the Derivative of Erythribyssin H

Yalou Wang*, Wenjing Tang, Kai Wu

Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing
Email: [*wang_yalou@tom.com](mailto:wang_yalou@tom.com)

Received: Apr. 19th, 2014; revised: May 19th, 2014; accepted: May 26th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objective: To develop a synthetic route for Erythribyssin H derivative. **Methods:** 2-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-6-hydroxybenzofuran (Erythribyssin H derivative, compound 2) can be synthesized from resorcinol and syringaldehyde by Vilsmeier-schmidet reaction to get two key intermediates 4-benzyloxyl-2-hydroxybenzaldehyde (compound 4) and 3,5-dimethoxy-4-benzyloxyl-benzaldehyde (compound 5). Then via McMurry coupling reaction the two intermediate products developed to be cross coupling product 5-(benzyloxy)-2-(4-(benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl)-phenol (compound 6). The product went through oxidative cyclization reaction, deprotective reaction, finally developed to be the derivative of Erythribyssin H(2). **Results:** The structure of all products was confirmed by ¹H-NMR, IR and MS analysis. **Conclusion:** Erythribyssin H derivative was synthesized from resorcinol and syringaldehyde via McMurry coupling reaction, which is easy to conduct, and the overall yield is 31%.

Keywords

2-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-6-hydroxybenzofuran, Erythribyssin H Derivative, Vilsmeier-Schmidet Reaction, Cross McMurry Coupling Reaction, Synthesis

Erythribyssin H类似物的设计与合成

王亚楼*, 唐文婧, 巫 凯

中国药科大学药物化学教研室, 南京
Email: [*wang_yalou@tom.com](mailto:wang_yalou@tom.com)

*通讯作者。

收稿日期: 2014年4月19日; 修回日期: 2014年5月19日; 录用日期: 2014年5月26日

摘要

目的: 提供合成Erythribyssin H类似物(2)的路线。**方法:** 以间苯二酚和丁香醛为起始原料, 经Vilsmier-schmidet反应和酚羟基保护反应合成2-羟基-4-苄氧基苯甲醛(4)和3,5-二甲氧基-4-苄氧基苯甲醛(5)。然后使用McMurry交叉偶联反应得到邻乙烯基苯酚产物(6), 6在I₂/K₂CO₃试剂作用下环合并脱保护成为Erythribyssin H类似物(2)。**结果:** 目标化合物和相应的中间体的化学结构都经过¹H-NMR, IR和MS确证。**结论:** 以间苯二酚和丁香醛为起始原料经McMurry交叉偶联反应合成了Erythribyssin H类似物(2), 该合成路线简单, 易于操作, (2)的总收率为31%。

关键词

2-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-羟基苯并呋喃, Erythribyssin H类似物, Vilsmier-Schmidet反应, 交叉McMurry偶联反应, 合成

1. 引言

能量代谢失衡是肥胖和代谢综合征的主要原因, 在调节细胞能量状态的蛋白激酶级联反应中, 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是其中枢组成部分。AMPK 信号通路是目前具有吸引力的治疗肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病和其他代谢病的重要靶点[1]。另一方面, 苯并呋喃类化合物是一类具有很强生物活性的化合物, 它广泛存在于天然和非天然产物中, 其中2-芳基取代的苯并呋喃类化合物是苯并呋喃类天然产物中很重要的一大类, 由于其多样的生物活性而备受关注。Erythribyssin H1 是从大戟科大戟属植物玉鳞宝(*Euphorbia globosa*)的根的乙酸乙酯提取液中分离提取出的一个新的苯并呋喃类化合物, 属于3-芳基取代2,3-二氢苯并呋喃类化合物。Nguyen 等用免疫印迹分析法测定了在差异小鼠 C2C12 骨骼肌细胞的AMPK 磷酸化水平, 结果显示其AMPK 激动活性较弱[2]。

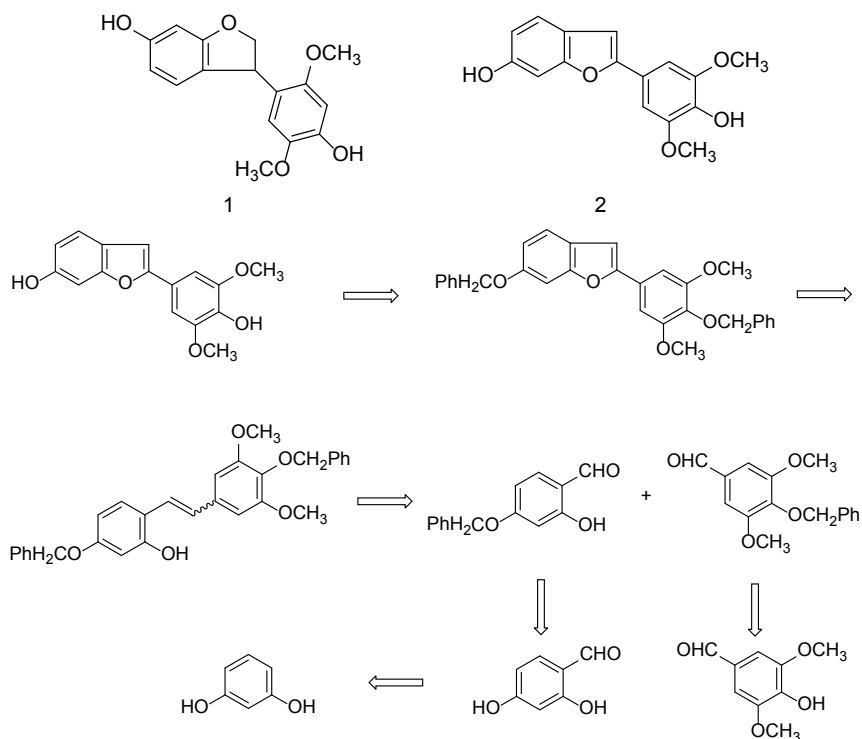
为了考察此类化合物的AMPK 激动活性, 本文设想: 将Erythribyssin H 3位的芳基取代基移位至2位, 同时将其的6'位甲氧基移位至5'位, 最后得到了Erythribyssin H的类似物2-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6-羟基苯并呋喃(2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-6-hydroxybenzofuran, 2), 用以研究考察2的生物活性。

(2)的合成关键在于苯并呋喃环的构建和构成苯并呋喃环的两个关键中间体醛的合成, 参考文献报道, 使用合适的芳香族醛酮, 经交叉的McMurry偶联反应得到邻乙烯基苯酚产物, 然后通过氧化环合可以构建2-苯并呋喃环[3]。根据2的化学结构, 可以选择2,4-二取代苯甲醛和3,4,5-三取代苯甲醛作为交叉McMurry偶联反应的原料, 逆合成分析见Scheme 1。

综上所述, 本文首先分别以间苯二酚和丁香醛为起始原料, 经Vilsmier-schmidet反应和酚羟基保护反应合成所需要的两个关键中间体醛2-羟基-4-苄氧基苯甲醛4和3,5-二甲氧基-4-苄氧基苯甲醛5。然后使用McMurry交叉偶联反应来进行两个关键中间体醛4和5的交叉偶联反应, 得到邻乙烯基苯酚产物6, 6在I₂/K₂CO₃试剂作用下环合成为2-苯并呋喃环7, 最后脱去苄基保护基得到目标化合物2。合成路线见Scheme 2。

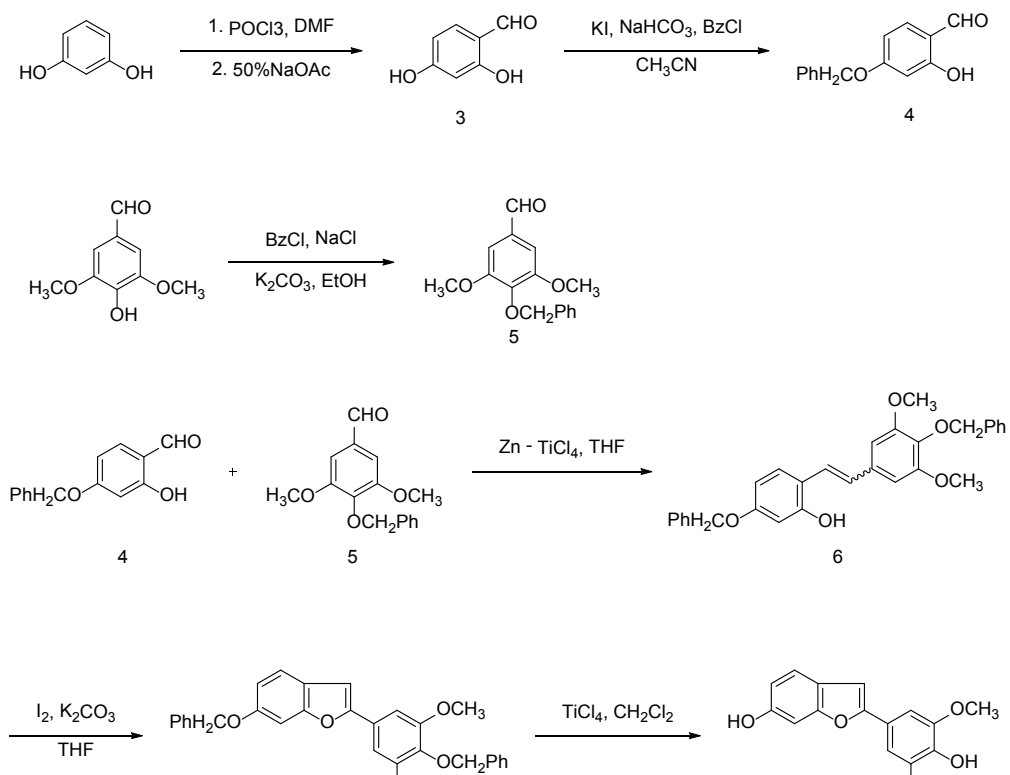
2. 结果与讨论

由间苯二酚制备2,4-二羟基苯甲醛采用Vilsmier-Schmidet反应, 我们采用了两种方法, 并进行了



Scheme 1. Retro-synthetic analysis of compound 2

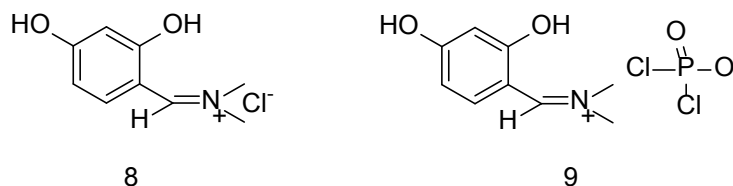
图 1. 化合物 2 的逆合成分析



Scheme 2. Synthetic routes of the target compound 2

图 2. 目标化合物 2 的合成路线

试验,即可以使用 $(\text{COCl})_2/\text{DMF}$ 作为甲酰化试剂或者使用 POCl_3/DMF 来制备 Vilsmier 试剂[4] [5]。研究发现前者反应所形成的中间体 **8** 会从反应溶剂乙腈中析出,且反应液为很浓稠的固体,需要强力的搅拌来使转化完全,此法的收率只有 60%;后者又称为 Vilsmier-HaauC 反应,反应过程中产生中间体 **9**,水解得到 **3**,此法收率 88%。



由化合物 **3** 制备 **4** 虽然是属于酚羟基氧原子上的烷基化反应,但是由于 **3** 的分子上存在二个羟基而存在区域选择性的问题使得反应变得复杂化。而且,反应条件对 **3** 的区域选择性影响很大:或者 **4** 的收率很低,或者由于在苯环 2-位同时被苯基化而使 **4** 的纯度很差[6] [7]。文献报道以溴苄为原料,用三乙胺、吡啶等有机碱催化几乎不发生反应,而在 DMF 中用钠氢等强碱催化也只有 50% 的转化率[8]。我们参照文献用氯苄为原料,碳酸氢钠为缚酸剂,加入少量的碘化钾催化,在乙腈中回流反应 20 小时, **4** 的最终收率可达 88.7%。

中间体 **6** 的合成采用 McMurry 交叉偶联反应,按照文献报道[9],使用 $\text{Zn}(10\text{q})/\text{TiCl}_4(5\text{q})/\text{THF}$ 反应体系,文献中所述金属催化剂的回流时间为 2.5 h,而我们在实际实验操作时,TLC 分析没有发现交叉偶联产物。故本文在保持加料比例不变的情况下,对金属催化剂(Zn/TiCl_4)的回流时间做了一个简单考察,结果见表 1。从表中可以看出,延长催化剂的回流时间,交叉偶联产物收率有比较大的提高。

关于化合物 **2** 的活性测试结果将另文报道。

3. 实验部分

熔点测试采用 Tektronix X4 熔点仪(温度计未经校正); $^1\text{H-NMR}$ 用 Bruker DRX-300 核磁共振仪测定(溶剂 CDCl_3 、DMSO, TMS(四甲基硅烷)内标);质谱由 Esquie HCT PLUS 色谱-质谱联用仪测定。

3.1. 2,4-二羟基苯甲醛(**3**)的制备

将间苯二酚 5.5 g(0.05 mmol)溶于 DMF 4.93 g(0.068 mmol)中,室温下将其加入 150 ml 的三颈瓶中,保持机械搅拌下,向反应体系中加入三氯氧磷 5.35 ml(0.57 mmol),加完后继续搅拌反应 2 h 得到稠状液体。反应混合物用热的 50% NaOAc 溶液 75 ml 溶解,冷却后,混合液使用乙醚(3×30 ml)萃取,水洗,无水硫酸镁干燥。真空浓缩至干,残余物用水重结晶,干燥得到白色固体 6.1 g,收率 88.5%。m.p 134°C

Table 1. The reflux time investigation of cross McMurry coupling reaction
表 1. McMurry 交叉偶联反应催化剂回流时间考察

催化剂	回流时间	yield(化合物 6)
$\text{Zn}(10\text{q})/\text{TiCl}_4(5\text{q})$	2.5 h	0%~5%
$\text{Zn}(10\text{q})/\text{TiCl}_4(5\text{q})$	3.5 h	38%
$\text{Zn}(10\text{q})/\text{TiCl}_4(5\text{q})$	5 h	55%
$\text{Zn}(10\text{q})/\text{TiCl}_4(5\text{q})$	7~8 h	61%
$\text{Zn}(10\text{q})/\text{TiCl}_4(5\text{q})$	9~10 h	62%

~136°C([5]: 133°C~138°C)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.54(broad, H, OH), 6.45(s, 1H, Ar-H), 6.58(d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.55(d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 9.87(s, 1H), 11.43(s, 1H)。

3.2. 2-羟基-4-苄氧基苯甲醛(4)的制备

将 2,4-二羟基苯甲醛 8 g(57.97 mmol)溶于 200 ml 乙醇中, 室温下将其加入 500 ml 的三颈瓶中, 再向反应体系中加入碳酸氢钠 5.6 g(66.67 mmol)、碘化钾 968 mg(5.8 mmol), 搅拌 5 分钟后, 冰浴条件下向反应体系中加入氯苄 8.6 ml(75.36 mmol), 之后, 撤掉冰浴, 加热回流反应 20 h。冷至室温, 真空浓缩反应液, 向残余物中分别加入 40 ml 水, 5 ml 浓盐酸。用乙酸乙酯(3 × 100 ml)萃取混合液, 收集有机层, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到的残余物柱层析(SiO₂, 洗脱剂 PE:EA = 4:1)得到白色固体 11.72 g, 收率 88.7%。m.p 76°C~78°C([7]: 74°C~76°C), m/z: 228 [M+H]⁺。

3.3. 4-苄氧基-3,5-二甲氧基苯甲醛(5)的制备

将丁香醛 1 g(5.5 mmol), 碳酸钾 0.82 g(5.94 mmol)和碘化钾 0.25 g(1.51 mmol)悬溶于 40 ml 乙醇中, 室温下将其加入 100 ml 单颈瓶中, 保持搅拌 5 分钟后, 再向反应体系中加入氯化苄 0.82 g(6.48 mmol), 加热回流反应 6 h, 待反应原料消耗完全后, 停止反应, 冷至室温。向反应体系中加入 3 ml 水, 真空蒸出溶剂乙醇。残余物倒入 8 ml 的 1 M NaOH 溶液中, 析出固体, 过滤, 滤饼用冰水(3 × 5 ml)冲洗, 收集滤饼, 柱层析(SiO₂, 洗脱剂 PE:EA = 5:1), 得到黄色固体 1.3 g, 收率 93%。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.89(s, 6H, 2-CH₃), 5.13(s, 2H, -CH₂-), 7.11(s, 2H, Ar-H), 7.33(m, 3H, Ar-H), 7.46(m, 2H, Ar-H), 9.86(s, 1H, -CHO)。m/z: 272 [M+H]⁺。

3.4. 3-苄氧基-6-(4'-苄氧基-3',5'-二甲氧基苯乙烯基)苯酚(6)的制备

将活化锌粉 2.89 g(44.12 mmol)悬溶于 120 ml THF(无水无氧处理)中, 室温下将其加入 250 ml 四颈瓶中, 氮气保护。保持磁力搅拌下, 用冰盐浴冷却反应体系至-5°C~0°C, 并缓慢注射入四氯化钛 2.4 ml(22.06 mmol), 保持反应液温度<0°C。撤掉冰盐浴, 将反应体系升至室温, 搅拌反应 0.5 h 后, 加热回流反应 6 h 后, 反应体系冷至室温。再用冰盐浴使反应体系<0°C, 加入 2-羟基 4-苄基苯甲醛 1.0 g(4.41 mmol)和 4-苄基 2,3-二甲氧基苯甲醛 1.0 g(3.68 mmol)的 15 ml THF(无水无氧处理)溶液, 加毕后, 加热回流反应液 1~2 h 至原料完全消耗。反应体系冷至室温, 加入 8~10 ml 10%NaHCO₃ 溶液, 继续搅拌 1 h, 用硅藻土过滤混合液, CH₂Cl₂ 洗涤滤饼, 收集滤液, 无水硫酸钠干燥过夜, 真空浓缩, 得到的残余物柱层析(SiO₂, 洗脱剂 PE:acetone = 15:1), 得到微黄色结晶 0.96 g, 收率 55.8%。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.79(s, 3H, OCH₃), 3.81(s, 3H, OCH₃), 4.95(4H, 2-OCH₂), 6.50(m, 2H), 6.66(d, J = 4.7 Hz, 2H), 6.75(m, 1H), 6.91(d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.26(m, 2H), 7.30(m, 7H), 7.34(m, 2H)。m/z = 468。

3.5. 2-(4'-苄氧基-3',5'-二甲氧基苯基)-6-苄氧基苯并呋喃(7)的制备

将 3-苄基-6-(4'-苄基-3',5'-二甲氧基苯乙烯基)苯酚 800 mg(1.71 mmol)溶于 25 ml THF(无水处理)中, 室温下将其加入 100 ml 单颈瓶中, 连续搅拌下再向反应体系中加入碳酸钾 1.31 g(9.49 mmol), 搅拌反应 10 分钟后, 加入 I₂ 2.4 g(9.49 mmol), 继续反应 2~3 h 至原料完全消耗。之后, 反应液倒入 8 ml 饱和 NaHCO₃ 溶液中, 再逐滴滴入饱和 NaHSO₃ 溶液将过量的 I₂ 消耗完, 乙酸乙酯(3 × 20 ml)萃取混合液, 收集有机层, 无水硫酸钠干燥过夜, 得到的残余物柱层析(SiO₂, 洗脱剂 PE:acetone = 15:1), 得到白色结晶 672 mg, 收率 84%。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.84(s, 3H, OCH₃), 3.90(s, 3H, OCH₃), 5.11(4H, 2-OCH₂), 6.65(m, 1H), 6.78(d, 2H), 7.04(d, 2H), 7.39(m, 2H), 7.52(m, 7H), 7.63(m, 2H)。m/z = 496。

3.6. 2-(4'-羟基-3',5'-二甲氧基苯基)-6-羟基苯并呋喃(2)的制备

将 2-(4'-羟基-3',5'-二甲氧基苯基)-6-羟基苯并呋喃 93 mg(0.2 mmol)溶于 20 ml CH₂Cl₂(无水处理)中, 室温下将其加入到 100 ml 单颈瓶中, 保持连续搅拌下, 缓慢滴入四氯化钛 0.05 ml(0.5 mmol), 常温下搅拌反应 2 h 至原料完全消耗。向反应体系中加入 10 ml 甲醇终止反应, 用乙酸乙酯(3 × 15 ml)萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥过夜, 真空浓缩, 得到的残余物柱层析(SiO₂, 洗脱剂 PE:EA = 5:1)得到微黄色结晶 51 mg, 收率 89.5%。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.76(m, 6H, 2-OCH₃), 4.81(s, 1H, OH), 5.60(s, 1H, OH), 6.75(m, 2H), 6.98(m, 3H), 7.30(m, 1H)。m/z = 316, 301, 286。

参考文献 (References)

- [1] 胡淑国, 宋光耀 (2009) 腺苷酸活化蛋白激酶与胰岛素抵抗. *国际内科学杂志*, **3**, 137-140.
- [2] Nguyen, P.H., Nguyen, T.N.A., Dao, T.T., et al. (2010) AMP-Activated protein kinase (AMPK) activation by benzofurans and coumestans isolated from *Erythrina abyssinica*. *Journal of Natural Products*, **4**, 598-602.
- [3] Duan, X.F., Zeng, J., Lu, J.W., et al. (2006) Insights into the general and efficient cross McMurry reactions between ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, **71**, 9873-9875.
- [4] Nenitzescu, C.D. and Isacescu, D. (1931) Reactions catalyzed by metallic halides. II. Mechanism of the Friedel-Crafts reaction. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **491**, 210-220.
- [5] Wilford, L.M. and Stuart, H. (1996) Preparation of 2,4-dihydroxybenzaldehyde by the Vilsmeier-Haack reaction. *Synthetic Communications*, **26**, 603-610.
- [6] Dewick, P.M. (1981) Benzyl p-toluenesulphonate as an O-benzylating agent for the protection of phenols. *Synthetic Communications*, **11**, 853-857.
- [7] Daly, J., Homer, L. and Witkop, B. (1961) Chemical and enzymatic routes to methoxydopamines. *Journal of the American Chemical Society*, **83**, 4787-4792.
- [8] Wilford, L.M., Monica, H. and Jack, D. (1996) The regioselective 4-benzoylation of 2,4-dihydroxybenzaldehyde. *Synthetic Communications*, **26**, 593-601.
- [9] Suchitra, B., Kshama, R. and Sandip, K.N. (2010) Efficient one-pot synthesis of 2-arylbenzo[b]furans from 2-styrylphenols using CuBr₂. *Synthetic Communications*, **40**, 2736-2746.