

一类新骨架苯并二噁烷类化合物的合成^{*}

汪秋安 刘吉开 曾陇梅

(中山大学化学与化学工程学院, 广州 510275)

摘 要 报道了 2-芳烃基-1, 4-苯并二噁烷类化合物的合成方法, 并结合某些生理活性天然有机物的结构特点, 经过多步反应, 设计合成了新骨架的 1, 4-苯并二噁烷类化合物, 目的在于筛选出新型降血压活性化合物, 所有合成的新化合物结构已由元素分析和 IR, NMR, MS 等波谱数据所证实.

关键词 1, 4-苯并二噁烷类化合物, 有机合成, 抗高血压药物

分类号 O 626. 4

1, 4-苯并二噁烷类化合物, 由于具有对 α -肾上腺素的拮抗活性, 常被用于设计抗高血压疾病的药物^[1-3]. 这类药物, 虽具抗高血压活性, 但对血脂却无下降作用, 大约 80% 的高血压患者同时有血胆固醇升高, 两者皆是冠心病的重要危险因子^[4]. 因此较理想的降压药应既具有降血压, 又能降血脂的双重功能. 根据药物研究的生物等电子排布有可能产生相似药理活性的药物设计思想^[5]. 我们设想若在 1, 4-苯并二噁烷的 2 位连接芳香环, 则成为 1 个三环体系, 分子结构上更接近于具有降血脂活性的三环等电子排布的某些天然二氢黄酮和木脂素化合物^[6, 7]. 因此本实验合成了一系列 2 位上直接连有芳香环的新骨架 1, 4-苯并二噁烷类化合物. 以期发现既能降血压, 又有降血脂作用的新型抗高血压药物, 下面报道化合物 5-9 的合成.

1 合成路线

见图 1.

2 结果与讨论

用乙酰藜芦醚和没食子酸甲酯为起始原料, 参考文献 [8, 9] 的合成方法, 分别进行 α -溴代和单甲醚化制备 1 和 2. 2 的合成关键是将没食子酸甲酯中的 2 个邻位酚羟基保护后进行单甲醚化, 曾用二氯二苯基甲烷作保护基, 再与硫酸二甲酯反应, 此过程需经保护、醚化、脱保护 3 步, 总产率只有 30%, 且操作复杂, 后采用硼砂水溶液与邻二酚螯合后, 与硫酸二甲酯反应, 只需 1 步, 产率可达到 58%. 基于 2 的 4 位酚羟基具有比 3 位酚羟基较强的

* 广东省自然科学基金 (950022) 资助项目

收稿日期: 1997-01-17 汪秋安, 男, 34 岁, 博士生

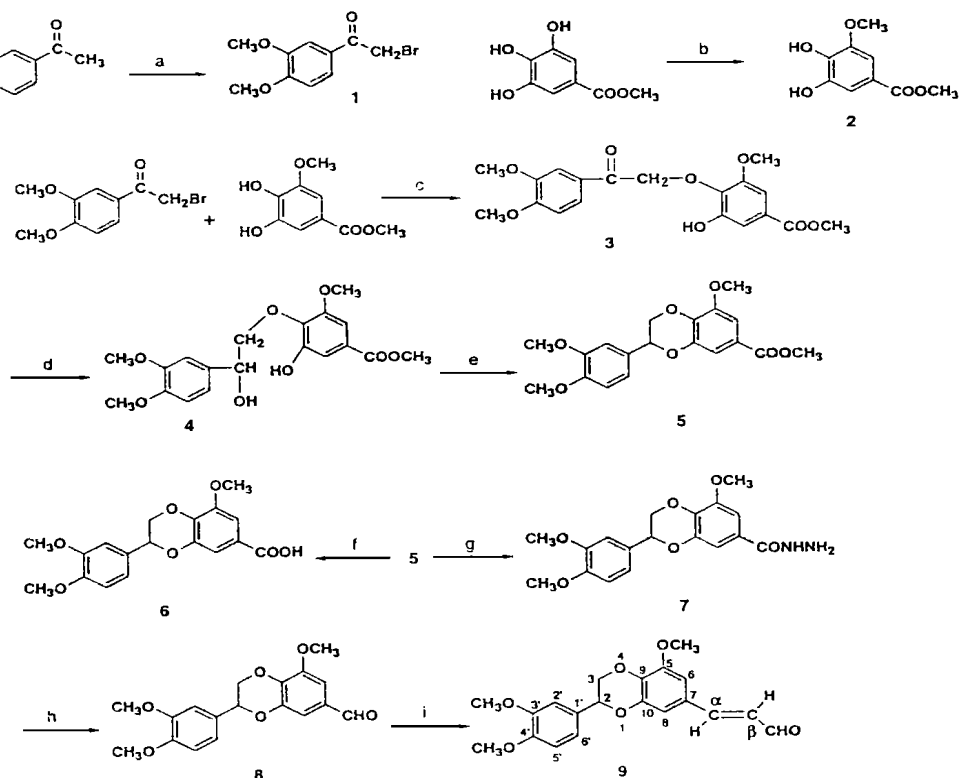


图1 (5) ~ (9) 的合成路线

(a) Br_2 , CHCl_3 , 室温, 2 h; (b) $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, NaOH , H_2O , 室温, 3 h;

(c) 无水 NaHCO_3 , 丙酮, 回流, 12 h; (d) NaBH_4 , CH_3OH , 室温;

(e) Amberlyst 15, 甲苯, 回流, 2 h; (f) $w = 40\%$ NaOH , 100°C , 3 h;

(g) $w = 80\%$ $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 乙醇, 回流, 3 h; (h) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, 丙酮, $16 \sim 20^\circ\text{C}$, 2 h; (i) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CHO}$, 无水苯, N_2 , 回流, 24 h

碱性^[10], 将 1 和 2 在固体弱碱 NaHCO_3 和无水丙酮中, 回流 12 h, 缩合得 3, 含羰基的 3 用 NaBH_4 还原得 4, 4 用强酸性阳离子交换树脂在甲苯中回流, 脱水关环, 得 4 位上连接芳烃基的 1, 4-苯并二𫏓烷类化合物 5, 用树脂法脱水比用浓 H_2SO_4 脱水的优点是很少有副反应发生. 5 在水合肼中回流可得 96% 产率的酰肼 7. 7 用赤血盐的氧化, 应在低温弱碱性条件下方可控制温和氧化得醛 8, 此反应体系, 前人一般用苯作溶剂, 但苯不能使此反应物溶解完全, 后改用极性大的丙酮作溶剂, 反应能顺利进行, 加入少量季铵盐相转移催化剂, 产率明显提高. 8 与甲酰基三苯基膦在无水苯和 N_2 中回流反应 24 h, 发生 Wittig 反应, 得到 α, β -不饱和醛 9, 产率 33%, 此反应虽经多次重复, 产率未能明显提高, 可能是苯甲醛上取代基团为给电子基, 对此反应有不利影响所致.

所合成的新化合物 5~9 的药理实验在进行中.

3 实验部分

熔点在显微熔点仪上测定, 温度计未加校正; $^1\text{H NMR}$ 用 FX-90Q 和 Bruker-400 MHz

核磁共振仪测定, TMS 内标; 质谱用 ZAB-HS 型测定记录, 红外光谱用 FT-5DX, KBr 压片法测定, 层析用硅胶 GF254 (青岛产); 所用试剂和溶剂为化学纯和分析纯级.

3.1 α -溴代-3, 4-二甲氧基苯乙酮 (1) 的合成

参照文献 [8] 方法合成.

3.2 3-O-甲基没食子酸甲酯 (2) 的合成

20 g 没食子酸甲酯溶解于 1 600 mL 含 w 为 15% 的硼砂温水溶液置于三口烧瓶中, 装上回流冷凝管, 室温下电磁搅拌, 从一口中滴加 NaOH 溶液 (26 g 溶解于 100 mL 蒸馏水), 另一口中滴加 60 mL 硫酸二甲酯, 反应液始终保持碱性, 反应约 3 h, 放置过夜, 用稀盐酸中和至微酸性, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并萃取液, 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩乙酸乙酯层至棕黄色稀浆状物, 冰浴冷却结晶, 用苯-正己烷重结晶, 得浅灰色晶体 12.5 g (产率 58.1%), $\theta_{\text{mp}} 111 \sim 112^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.90 (s, 3H, -COOCH₃), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 7.19, 7.34 (d, $J=1.5$ Hz, Ar-H).

3.3 3-羟基-4-O-(3, 4-二甲氧基) 苯甲酰甲基-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (3) 的合成

于 250 mL 圆底烧瓶中, 放入 5.2 g (20 mmol) 1, 4 g (20 mmol) 2 和 160 mL 无水丙酮, 加入 8.1 g 无水 NaHCO_3 , 电磁搅拌, 加热回流 12~15 h, 蒸除部分丙酮, 冷却至室温, 加水稀释, 加盐酸酸化, 乙酸乙酯萃取 3 次, 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂, 冷却析出固体, 用乙醇重结晶, 得白色固体 4.6 g (产率 61.3%). $\theta_{\text{mp}} 182 \sim 184^\circ\text{C}$. $\text{IR } \nu/\text{cm}^{-1}$: 3 350, 2 850, 1 710, 1 680, 1 600, 1 220, 1 120, 1 110, 1 020; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.90 (s, 3H, COOCH₃), 3.95 (s, 9H, 3OCH₃), 5.4 (s, 2H, -COCH₂O-), 7.2 (d, 1H, $J=7$ Hz, H-5), 7.35 (d, 2H, $J=2.3$ Hz, H-2 和 H-6), 7.5 (m, 2H, H-2 和 H-6). MS (EI): m/z 376 (M^+), 209, 180, 165 (基峰), 151, 137, 107, 77.

3.4 3-羟基-4-(β -羟基-3, 4-二甲氧基苯) 乙氧基-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (4) 的合成

将 2.2 g (5.8 mmol) 3 溶于 30 mL 无水甲醇中, 在室温电磁搅拌下, 分批加入 0.25 g (6.6 mmol) NaBH_4 , 30 min 后, 将反应物水浴加热 1~2 min, 冷却至室温, 加水, 加盐酸酸化, 用乙醚萃取, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂得白色固体, 用乙醇重结晶, 得产物 4 的白色晶体 1.8 g (产率 82%). $\theta_{\text{mp}} 150 \sim 151^\circ\text{C}$. MS (EI) m/z : 378 (M^+), 360, 311, 164, 151, 137, 107, 77. $\text{IR } \nu/\text{cm}^{-1}$: 3 450, 3 200, 1 710, 1 590, 1 260, 1 220, 1 100, 1 020; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.90 (s, 9H, 3OCH₃), 3.95 (s, 3H, COOCH₃), 4.2 (d, 2H, $J=7$ Hz, H-8), 5.0 (t, 1H, $J=7$ Hz, H-7), 7.1 (m, 3H, H-2, H-5, H-6), 7.5 (d, 2H, $J=2.2$ Hz, H-2, H-6); 分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_8$, 元素分析 ($w\%$), 实验值 C 60.5, H 5.8, 计算值 C 60.3, H 5.8.

3.5 5-甲氧基-2-(3, 4-二甲氧基苯基) 苯并二噁烷-7-羧酸甲酯 (5) 的合成

将 1.6 g (4.2 mmol) 4 溶解于 15 mL 干燥甲苯中, 加入 210 mg 强酸性树脂 Amberlyst-15, 加热回流 1.5 h, 冷却, 过滤出树脂, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸出甲苯, 冷却有白色固体析出, 用乙醇-冰乙酸重结晶, 得白色晶体 1.2 g (产率 78%). $\theta_{\text{mp}} 143 \sim 144^\circ\text{C}$. $\text{IR } \nu/\text{cm}^{-1}$: 3 020, 2 900, 1 710, 1 600, 1 580, 1 220, 1 100, 1 020. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.9 (s, 9H, 3OCH₃), 3.95 (s, 3H, COOCH₃), 4.15 (dd, 1H, $J=11.2, 9.5$ Hz, H-3), 4.55 (dd, 1H, $J=9.5, 2.3$ Hz, H-2), 6.95 (m, 3H, H-2, H-5, H-6), 7.3 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, H-6), 7.4 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, H-8). MS (FAB) m/z 361 ($(M+H)^+$), 328,

301, 223, 164 (基峰), 154, 136, 121, 107. 元素分析 ($w\%$): $C_{19}H_{20}O_7$, 实验值 C 63.7, H 5.7, 计算值 C 63.3, H 5.6.

3.6 5-甲氧基-2-(3,4-二甲氧基苯基)苯并二噁烷-7-羧酸 (6) 的合成

称取 1 g (2.8 mmol) **5**, 加入 h 为 40% NaOH 溶液 50 mL, 水浴加热 3 h, 冷却, 用盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 干燥, 蒸除溶剂, 得白色固体, 用 95% 乙醇重结晶, 得白色固体 0.8 g (产率 83%), θ_{mp} : 223~224 $^{\circ}C$. IR ν/cm^{-1} : 2500~3364 之间宽峰, 1679, 证明有 -COOH, 1595, 1518, 1462, 1314, 1215, 1124, 1025; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.9 (s, 9H, 30CH₃), 4.15 (dd, 1H, J = 11.2, 9.6 Hz, H-3), 4.55 (dd, 1H, J = 11.2, 2.3 Hz, H-3), 5.05 (dd, 1H, J = 9.5, 2.3 Hz, H-2), 6.95 (m, 3H, H-2; H-5; H-6), 7.3 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-6), 7.4 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-8), 10.3 (1H, COOH). MS (EI) m/z : 346 (M^+), 315, 301, 184, 164, 121, 107, 77.

3.7 5-甲氧基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-7-甲酰基苯并二噁烷 (8) 的合成

1.1 g (3.2 mmol) **6** 与 1.5 mL h 为 80% 水合肼在 3.5 mL 无水乙醇中, 回流 3~4 h, TLC 表明原料点消失, 趁热加水 3~4 mL, 冷却析出大量白色固体, 抽滤, 用少量稀醇水洗涤, 干燥后, 得白色固体 **7** 为 1.05 g (收率 96%), θ_{mp} 138~140 $^{\circ}C$.

将铁氰化钾 2.5 g (7 mmol) 溶于 8 mL 水, 于 17~20 $^{\circ}C$ 滴加到由 1 g (2.6 mmol) 酰肼 **7**, 2.35 g h 为 20% 氨水和 6 mL 丙酮配制的混合液中, 并加入少量相转移催化剂 $Bu_4N^+Br^-$, 于 17~20 $^{\circ}C$ 搅拌 2 h, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 蒸除溶剂, 得土黄色颗粒, 用真空液相硅胶柱层析 (VLC), 洗脱 (V (石油醚): V (丙酮) = 85:15) 得近乎无色的晶体, 浓缩溶剂至少量, 冷却结晶, 经石油醚-丙酮重结晶, 得无色晶体 0.7 g (产率为 64%). θ_{mp} 121~122 $^{\circ}C$. IR ν/cm^{-1} : 2920, 1680, 1600, 1580, 1490, 1460, 1220, 1100, 1020; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.9~4.0 (9H, 30CH₃), 4.15 (dd, 1H, J = 11.2, 9.5 Hz, H-3), 4.55 (dd, 1H, J = 11.2, 2.3 Hz, H-3), 5.05 (dd, 1H, J = 9.5, 2.3 Hz, H-2), 6.95 (m, 3H, H-2; H-5; H-6), 7.3 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-6), 7.4 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-8), 9.7 (s, 1H, CHO). MS (EI) m/z : 330 (M^+), 329, 301, 299, 164, 137, 107, 77.

3.8 5-甲氧基-2-(3,4-二甲氧基)苯基-7-E-(β -甲酰基)乙烯基苯并二噁烷 (9) 的合成

将 0.66 g (2 mmol) **8** 和 0.67 g (2.2 mmol) $Ph_3P=CHCHO$ 置于经钠丝干燥重蒸的苯中, 在 N_2 气流中, 回流 24 h, 减压回收溶剂, 将剩余物加入少量 CH_2Cl_2 拌入硅胶, 经硅胶柱层析 (洗脱剂为 V (石油醚): V (丙酮) = 85:15), 先冲出的部分为未反应的醛, 随后冲出的部分为产物, 以石油醚-丙酮重结晶, 得浅黄色晶体 0.22 g (产率 33%). θ_{mp} 152~153 $^{\circ}C$. MS (EI) m/z : 356 (M^+), 341, 327, 309, 296, 194, 164 (基峰), 149, 135, 105, 103, 91, 77, 65. 高分辨质谱确定其分子式为 $C_{20}H_{20}O_6$ (m/z 365.1247). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.9~4.0 (9H, 30CH₃), 4.15 (dd, 1H, J = 11.3, 9.3 Hz, H-3), 4.55 (dd, 1H, J = 11.3, 2.5 Hz, H-3), 5.05 (dd, 1H, J = 11.3, 9.3 Hz, H-2), 6.95 (m, 3H, H-2; H-5; H-6), 7.2 (d, 2H, J = 2.2 Hz, H-6, H-8), 7.54 (d, 1H, J = 15.97 Hz, H- α), 6.7 (dd, 1H, J = 7, 15.97 Hz, H- β), 9.6 (d, 1H, J = 7 Hz, -CHO). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 75.2 (C-2), 69.8 (C-3), 149.2 (C-5), 104.2 (C-6), 137.6 (C-7), 109.4 (C-8), 144.2 (C-9), 134.2 (C-10), 153 (C- α), 126 (C- β), 194 (CHO), 127.2

(C-1), 104 (C-2), 149.1 (C-3), 148.9 (C-5), 118.7 (C-6), 56.2 (OCH₃), 55.9 (2OCH₃).

参 考 文 献

- 1 Auaglia W, Pigni M, Tayebati S K. Structure-Activity relationship in 1, 4-Benzodioxan-related compounds. *J Med Chem*, 1993, 36: 1530
- 2 Clark R D, Kurz L J. Synthesis of the enantiomers of erythro-2-oxiranyl-1, 4-Benzo-dioxan. *Heterocycles*. 1985, 23 (8): 2005
- 3 Chapleo C B, Myers P L, Smith C F C. Synthesis of some 1, 4-benzodioxans as selective presynaptic α_2 adrenoreceptor antagonist and potential antidepressants. *J Med Chem*, 1983, 26: 823
- 4 王安才, 赵振东. 抗高血压药物多沙唑嗪对血脂的有益的影响. *国外医药—合成药、生化药、制剂分册*, 1992, 12 (2): 85
- 5 彭司勋, 曹观坤. 药物化学选论. 北京: 中国医药科技出版社, 1991. 119
- 6 北京医学院等. 中草药成分化学. 北京: 人民卫生出版社, 1987. 286
- 7 Woo W S, Kang S S, Seligmann O. The structure of new lignans from the seeds of *Phytolacca americana*. *Tetrahedron Lett*, 1980, 21: 4255
- 8 Erdtman H, Leopold B. Aromatic keto and hydroxy-polyethers as lignin models. *Acta Chem Scand*, 1949, 3: 1358
- 9 Scheline R R. A rapid synthesis of 3-O-methylgallic acid. *Acta Chem Scand*, 1966, 20: 1182
- 10 Goyal S, Narula P K. Synthetic approach to eusiderin type neolignans. *Indian J of Chem (B)*, 1993, 32: 435

Design and Synthesis of Some New 1, 4-Benzodioxan-Related Compounds

Wang Qiu'an^{} Liu Jikai Zeng Longmei*

Abstract A general synthetic approach to 2-aryl-1, 4-benzodioxans has been explored, five 2-aryl-1, 4-benzodioxane derivatives integrating structural features of some active natural products were prepared in order to search for novel antihypertensive agents.

Keywords 1, 4-benzodioxan-related compounds, organic synthesis, antihypertensive agents

^{*} School of Chemistry and Chemical Engineering, Zhongshan University, Guangzhou 510275