

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102702024 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201210204523. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 06. 20

C07C 251/48(2006. 01)

C07C 249/08(2006. 01)

(71) 申请人 上海大学

地址 200444 上海市宝山区上大路 99 号

(72) 发明人 崔永梅 王鹤云 吕遐师 郝增帅
林海霞

(74) 专利代理机构 上海上大专利事务所(普通
合伙) 31205

代理人 陆聪明

权利要求书 2 页 说明书 7 页

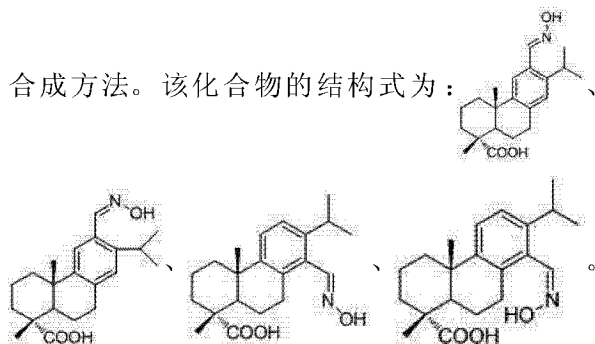
(54) 发明名称

肱基脱氢枞酸化合物及其合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种肱基脱氢枞酸化合物及其

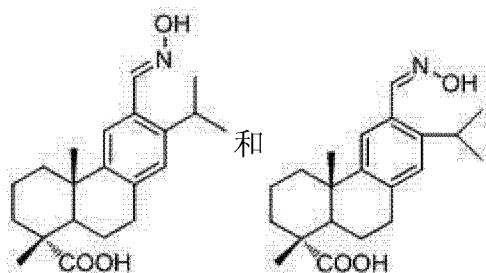
合成方法。该化合物的结构式为：



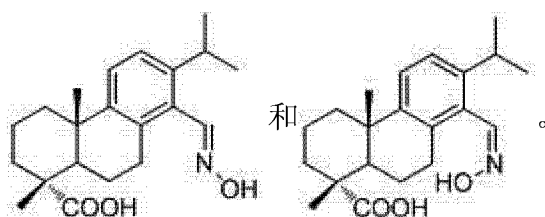
本发明的化合物具有脱氢枞酸骨架结构,在 12 位与 14 位引入醛基,并且对醛基进行肱化而得到 12-肱基脱氢枞酸与 14-肱基脱氢枞酸的一种高效、简洁的制备方法。

1. 一种脲基脱氢枞酸化合物,其特征在于该化合物结构式为:

a.



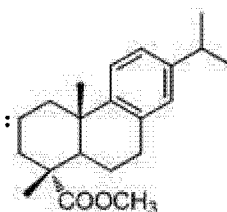
b



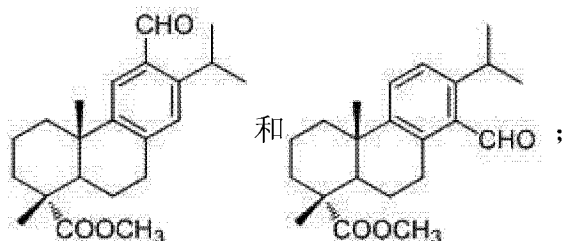
2. 一种制备根据权利要求 1 所述的脲基脱氢枞酸化合物的方法,特征在于该方法的具体步骤为:

a. 将脱氢枞酸溶于甲醇中,在 85 ~ 95°C 温度下,缓慢滴加浓硫酸,搅拌反应至原料反应完全;静置冷却,去除甲醇,乙酸乙酯萃取,有机相经洗涤、干燥、减压蒸去溶剂得粗产品;

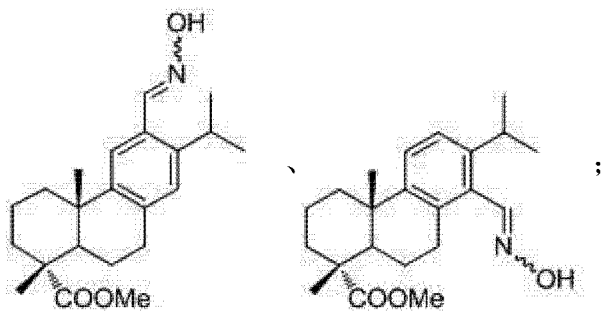
该粗产品经过分离提纯得产物脱氢枞酸甲酯,其结构式为:



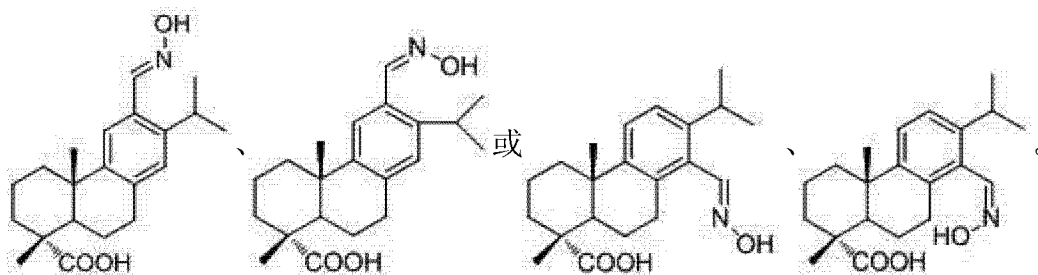
b. 将步骤 a 所得脱氢枞酸甲酯溶于硝基苯中,搅拌下依次加入三氯化铝、二氯甲基甲醚,脱氢枞酸甲酯、三氯化铝和二氯甲基甲醚的摩尔比为 1:5:1.1 ~ 1.3,反应至原料反应完全;二氯甲烷萃取,有机相经洗涤、干燥、去除溶剂得粗产品;该粗产品经过柱层析分离提纯得微黄透明油状 12-醛基-脱氢枞酸甲酯和白色粉末 14-醛基-脱氢枞酸甲酯,其结构式分别为:



c. 将步骤 b 所得 12-醛基-脱氢枞酸甲酯或 14-醛基-脱氢枞酸甲酯溶于乙醇中,在 85 ~ 90°C 下,加入吡啶,随后滴加氯化羟胺的乙醇溶液,12-醛基-脱氢枞酸甲酯或 14-醛基-脱氢枞酸甲酯、吡啶和氯化羟胺的摩尔比为 1:3:1.6 ~ 2.0,搅拌反应至完全反应;分离提纯得 12-脲基-脱氢枞酸甲酯或 14-脲基-脱氢枞酸甲酯,其结构式分别为:



d. 将步骤 c 所得 12-肟基 - 脱氢枞酸甲酯或 14-肟基 - 脱氢枞酸甲酯和叔丁醇钾按照 1:15 ~ 20 的摩尔比加入到 N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌反应至反应完全; 调解 pH 值为 6 ~ 7, 乙酸乙酯萃取, 有机相经洗涤、干燥和减压蒸去溶剂得粗品; 该粗品经过分离提纯得 12-肟基 - 脱氢枞酸或 14-肟基 - 脱氢枞酸, 其结构式分别为:



脞基脱氢枞酸化合物及其合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种脞基脱氢枞酸化合物及其合成方法。

背景技术

[0002] 脱氢枞酸又称脱氢松香酸,也叫去氢枞酸,是一种天然二萜类树脂酸。我国松香资源丰富,歧化松香的年产量达几十万吨,因此脱氢枞酸具有极大的开发价值和发展潜力。脱氢枞酸是合成其他衍生物的优异原料。脱氢松香酸含有羧基和芳环两种反应性基团,通过这两种基团的反应可进行各种改造。

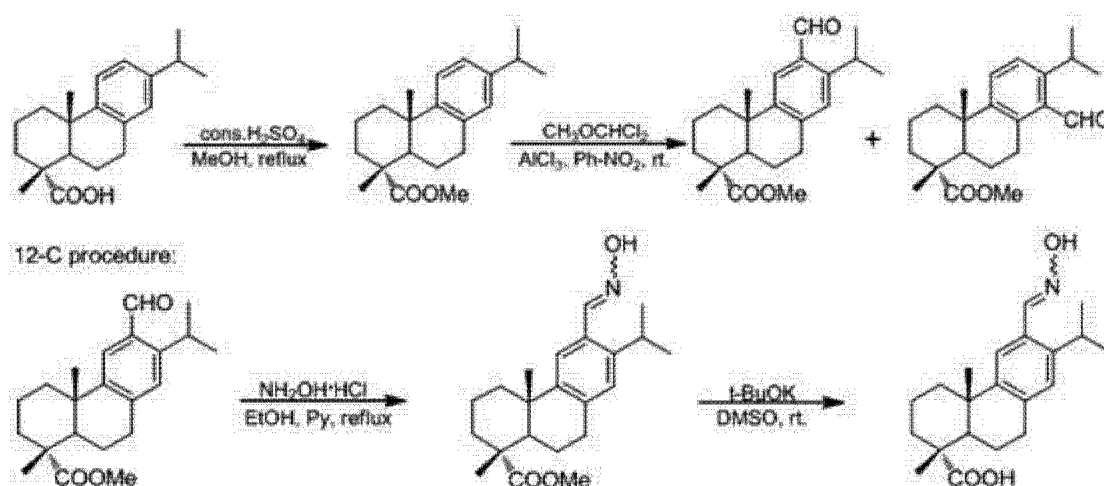
[0003] 天然产物中含三环二萜的邻苯二酚类化合物因其良好的抗氧化活性与显著的生理活性而被广泛应用和深入研究。脱氢枞酸为三环二萜类化合物,具有多种生物活性,例如抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗溃疡等,其在化妆品、农业、医药领域中具有巨大应用前景。另外,研究发现,脱氢枞酸作为一类特殊结构的二萜树脂酸,具有大电导钙激活钾通道(BK_{Ca})的开放活性。由于脱氢枞酸化学结构中存在多个手性中心和共轭双键,利用枞酸和脱氢枞酸为原料可以合成多种具有生物活性的化合物。脱氢枞酸的三环骨架及羧基可以进行一系列化学或生物改性,通过引入不同的取代基或官能团可以得到一系列生物活性衍生物。目前没有任何论文或专利有对合成 12-脞基脱氢枞酸与 14-脞基脱氢枞酸的描写。

发明内容

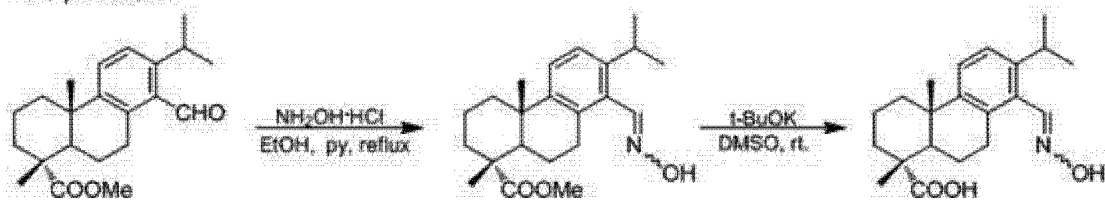
[0004] 本发明的目的之一在于提供在脱氢枞酸的 C-12 与 C-14 构建一个醛基,并对其进行脞化而得到的脞基脱氢枞酸化合物。

[0005] 本发明的目的之二在于提供该化合物的合成方法。

[0006] 根据上述理论,本发明采用如下反应机理:



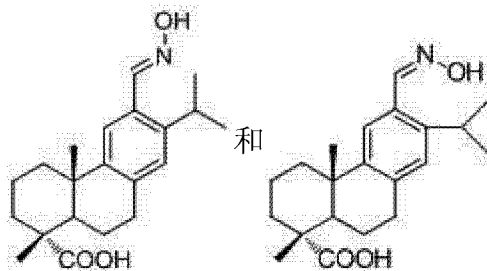
14-C procedure:



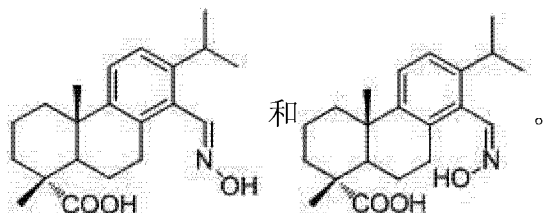
根据上述反应机理,本发明采用如下技术方案:

一种肟基脱氢枞酸化合物,其特征在于该化合物结构式为:

a.



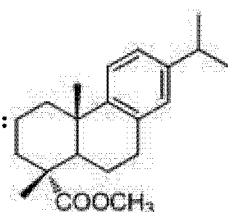
b.



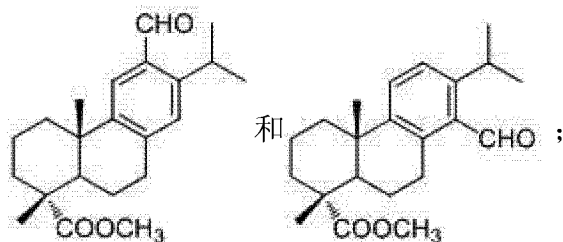
一种制备上述的肟基脱氢枞酸化合物的方法,特征在于该方法的具体步骤为:

a. 将脱氢枞酸溶于甲醇中,在 85 ~ 95°C 温度下,缓慢滴加浓硫酸,搅拌反应至原料反应完全;静置冷却,去除甲醇,乙酸乙酯萃取,有机相经洗涤、干燥、减压蒸去溶剂得粗产品;

该粗产品经过分离提纯得产物脱氢枞酸甲酯,其结构式为:

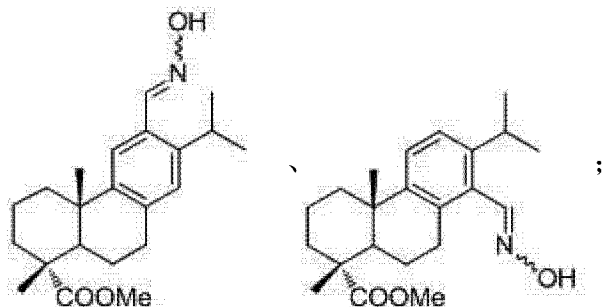


b. 将步骤 a 所得脱氢枞酸甲酯溶于硝基苯中,搅拌下依次加入三氯化铝、二氯甲基甲醚,脱氢枞酸甲酯、三氯化铝和二氯甲基甲醚的摩尔比为 1:5: 1.1 ~ 1.3,反应至原料反应完全;二氯甲烷萃取,有机相经洗涤、干燥、去除溶剂得粗产品;该粗产品经过柱层析分离提纯得微黄透明油状 12- 醛基 - 脱氢枞酸甲酯和白色粉末 14- 醛基 - 脱氢枞酸甲酯,其结构式分别为:

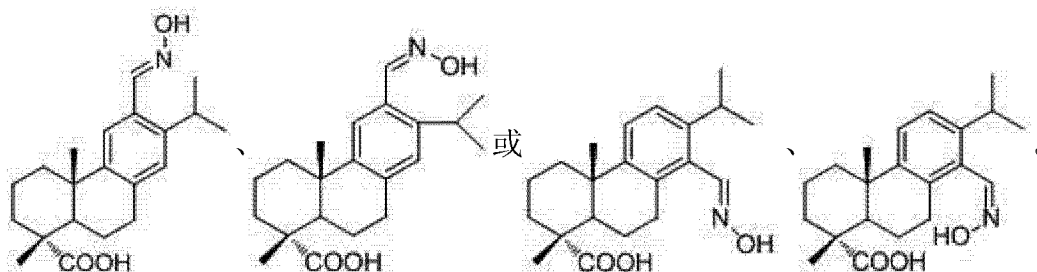


c. 将步骤 b 所得 12- 醛基 - 脱氢枞酸甲酯或 14- 醛基 - 脱氢枞酸甲酯溶于乙醇中,在

85 ~ 90℃下,加入吡啶,随后滴加氯化羟胺的乙醇溶液,12-醛基-脱氢枞酸甲酯或14-醛基-脱氢枞酸甲酯、吡啶和氯化羟胺的摩尔比为1:3:1.6 ~ 2.0,搅拌反应至完全反应;分离提纯得12-肟基-脱氢枞酸甲酯或14-肟基-脱氢枞酸甲酯,其结构式分别为:



d. 将步骤c所得12-肟基-脱氢枞酸甲酯或14-肟基-脱氢枞酸甲酯和叔丁醇钾按照1:15 ~ 20的摩尔比加入到N,N-二甲基甲酰胺中,室温下搅拌反应至反应完全;调解pH值为6 ~ 7,乙酸乙酯萃取,有机相经洗涤、干燥和减压蒸去溶剂得粗品;该粗品经过分离提纯得12-肟基-脱氢枞酸或14-肟基-脱氢枞酸,其结构式分别为:



[0007] 本发明的化合物具有脱氢枞酸骨架结构,并在12位与14位引入醛基,并且对醛基进行肟化而得到12-肟基脱氢枞酸与14-肟基脱氢枞酸,研究表明,在C环引入脂溶性基团可以提高活性,因此,该类化合物可能具有更优良的生理活性。本发明方法是一种高效、简洁的制备方法。

具体实施方式

[0008] 12-肟基脱氢枞酸

实施例1:(E)-12-肟基脱氢枞酸的合成步骤:

A. 将化合物(1)(10.5 g, 0.035 mol)溶于甲醇(280 mL)中,,缓慢滴加浓 H_2SO_4 (24 mL),超过十分钟,90℃油浴连续搅拌约12小时,分离提纯得9.9 g无色透明晶体,即化合物(2),产率90.4%;

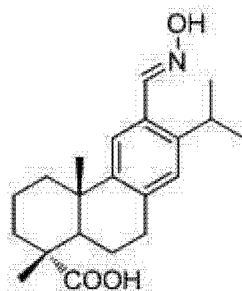
B. 将化合物(2)(500 mg, 1.59 mmol)溶解于硝基苯(8 mL)中,搅拌下依次加入三氯化铝(1.1 g, 8.25 mmol)、二氯甲基甲醚(0.19 mL, 2.07 mmol),室温下搅拌10小时,后处理后分离提纯得304 mg微黄透明油状物,即化合物(3),产率55.8%;

C. 将化合物(3)(200 mg, 0.58 mmol)溶于乙醇(8 mL)中,加入吡啶(0.13 mL),随后滴加氯化羟胺(64.5 mg, 0.94 mmol)的乙醇溶液,90℃油浴搅拌3-4小时,分离提纯得微黄油状物130 mg,即化合物(5a),产率62.3%;

D. 将化合物(5a)(50 mg, 0.14 mmol)和叔丁醇钾(15 eq, 2.10 mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺中,混合物室温下搅拌4小时,后处理后重结晶得白色晶体30 mg,即化合物(6a),

产率 67.3%。

[0009] 该化合物的结构为：



分子式： $C_{21}H_{29}NO_3$

中文命名：(E)-12- 肟基 - 脱氢枞酸

英文命名：(1R, 4aS)-6-((E)-(hydroxyimino)methyl)-7-isopropyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量：343.46

外观：白色固体

核磁共振氢谱 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.19 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.87 (dd, $J = 17.2, 6.7$ Hz, 1H), 2.82-2.53 (m, 1H), 2.26 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.02 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.82-1.66 (m, 3H), 1.66-1.34 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.15 (dd, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 9H).

核磁共振碳谱 ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 179.81, 147.46, 147.32, 143.75, 136.50, 127.88, 126.15, 122.82, 46.77, 44.93, 38.23, 36.83, 36.68, 29.80, 28.20, 25.22, 24.08, 23.90, 21.45, 18.57, 16.81.

实施例 2：(Z)-12- 肟基脱氢枞酸的合成步骤：

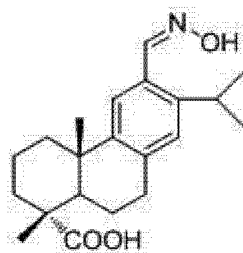
A. 将化合物(1) (10.5 g, 0.035 mol)溶于甲醇(280 mL)中，缓慢滴加浓 H_2SO_4 (24 mL)，超过十分钟，90℃油浴连续搅拌约 12 小时，分离提纯得 9.9 g 无色透明晶体，即化合物(2)，产率 90.4%；

B. 将化合物(2) (500 mg, 1.59 mmol)溶解于硝基苯(8 mL)中，搅拌下依次加入三氯化铝(1.1 g, 8.25 mmol)、二氯甲基甲醚(0.19 mL, 2.07 mmol)，室温下搅拌 10 小时，后处理后分离提纯得 304 mg 微黄透明油状物，即化合物(3)，产率 55.8%；

C. 将化合物(3) (200 mg, 0.58 mmol)溶于乙醇(8 mL)中，加入吡啶(0.13 mL)，随后滴加氯化羟胺(64.5 mg, 0.94 mmol)的乙醇溶液，90℃油浴搅拌 3-4 小时，分离提纯得微黄粉末 26 mg，即化合物(5b)，产率 12.6%；

D. 将化合物(5b)(50 mg, 0.14 mmol)和叔丁醇钾(15 eq, 2.10 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺中，混合物室温下搅拌 4 小时，后处理后重结晶得白色晶体 29 mg，即化合物(6b)，产率 60.4%。

[0010] 该化合物的结构为：



分子式 : $C_{21}H_{29}NO_3$

中文命名 : (Z)-12-肟基 - 脱氢枞酸

英文命名 : (1R, 4aS)-6-((Z)-(hydroxyimino)methyl)-7-isopropyl-1, 4a-dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量 : 343. 46

外观 : 白色固体

核磁共振氢谱 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.17 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.45-3.22 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 17.5, 6.6 Hz, 1H), 2.82-2.67 (m, 1H), 2.25 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.01 (dt, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 1.87-1.61 (m, 4H), 1.57 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.44-1.23 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 12H).

核磁共振碳谱 ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 184.56, 152.25, 152.08, 148.51, 141.25, 132.64, 130.93, 127.57, 51.52, 49.69, 42.99, 42.25, 41.58, 41.44, 34.54, 33.86, 32.95, 29.97, 28.83, 28.66, 26.19, 23.88, 23.32, 21.57.

实施例 3 : (E)-14-肟基脱氢枞酸的合成步骤 :

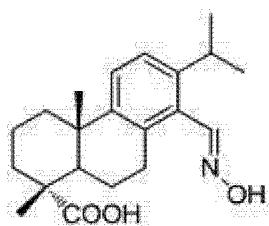
A. 将化合物(1) (10.5 g, 0.035 mol)溶于甲醇(280 mL)中,,缓慢滴加浓 H_2SO_4 (24 mL),超过十分钟,90℃油浴连续搅拌约 12 小时,分离提纯得 9.9 g 无色透明晶体,即化合物(2),产率 90.4% ;

B. 将化合物(2) (500 mg, 1.59 mmol)溶解于硝基苯(8 mL)中,搅拌下依次加入三氯化铝(1.1 g, 8.25mmol)、二氯甲基甲醚(0.19 mL, 2.07mmol),室温下搅拌 10 小时,后处理后分离提纯得 98 mg 微黄透明油状物,即化合物(4),产率 18.0% ;

C. 将化合物(4) (200 mg, 0.58 mmol)溶于乙醇(8 mL)中,加入吡啶(0.13 mL),随后滴加氯化羟胺(64.5 mg, 0.94 mmol)的乙醇溶液,90℃油浴搅拌 3-4 小时,分离提纯得微黄油状物 140 mg,即化合物(5),产率 69.4% ;

D. 将化合物(7a) (50 mg, 0.14 mmol)和叔丁醇钾(15 eq, 2.10 mmol)加入到 N, N-二甲基甲酰胺中,混合物室温下搅拌 4 小时,后处理后经柱层析分离提纯得白色晶体 31 mg,即化合物(8a),产率 65.5%。

[0011] 该化合物的结构为 :



分子式 : $C_{21}H_{29}NO_3$

中文命名:(E)-14- 肟基 - 脱氢枞酸

英文命名:(1R, 4aS)-8-((E)-(hydroxyimino)methyl)-7-isopropyl-1, 4a-dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量:343.46

外观:白色固体

核磁共振氢谱 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.93 (dq, $J = 13.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 16.0, 5.8$ Hz, 2H), 2.27 (dd, $J = 32.7, 12.7$ Hz, 2H), 1.77-1.53 (m, 4H), 1.53-1.11 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 14H).

核磁共振碳谱 (125 MHz, CDCl_3): δ 189.71, 149.44, 149.32, 147.45, 138.50, 130.90, 127.85, 124.72, 49.07, 47.03, 40.23, 38.43, 38.18, 31.78, 30.21, 26.92, 26.08, 25.83, 23.45, 20.35, 19.91.

实施例 4:(Z)-14- 肟基脱氢枞酸的合成步骤:

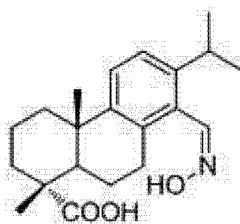
A. 将化合物(1) (10.5 g, 0.035 mol)溶于甲醇(280 mL)中,,缓慢滴加浓 H_2SO_4 (24 mL),超过十分钟,90°C油浴连续搅拌约 12 小时,分离提纯得 9.9 g 无色透明晶体,即化合物(2),产率 90.4%;

B. 将化合物(2) (500 mg, 1.59 mmol)溶解于硝基苯(8 mL)中,搅拌下依次加入三氯化铝(1.1 g,8.25mmol)、二氯甲基甲醚(0.19 mL,2.07mmol),室温下搅拌 10 小时,后处理后分离提纯得 98 mg 微黄透明油状物,即化合物(4),产率 18.0%;

C. 将化合物(4) (200 mg, 0.58 mmol)溶于乙醇(8 mL)中,加入吡啶(0.13 mL),随后滴加氯化羟胺(64.5 mg,0.94 mmol)的乙醇溶液,90°C油浴搅拌 3-4 小时,分离提纯得微黄油状物 20 mg,即化合物(7b),产率 10.3%;

D. 将化合物(7b) (50 mg,0.14 mmol)和叔丁醇钾(15 eq,2.10 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺中,混合物室温下搅拌 4 小时,后处理后经柱层析分离提纯得白色晶体 30 mg,即化合物(8b),产率 62.7%。

[0012] 该化合物的结构为:



分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$

中文命名:(Z)-14- 肟基 - 脱氢枞酸

英文命名:(1R, 4aS)-8-((Z)-(hydroxyimino)methyl)-7-isopropyl-1, 4a-dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-octahydrophenanthrene-1-carboxylic acid

分子量:343.46

外观:白色固体

核磁共振氢谱 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.17 (dt, J

= 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.73-2.47 (m, 2H), 2.29 (t, $J = 16.1$ Hz, 2H), 1.86 - 1.47 (m, 4H), 1.47-1.21 (m, 1H), 1.21-0.95 (m, 12H).

核磁共振碳谱 ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 190.06, 152.55, 152.38, 148.93, 143.05, 135.14, 132.93, 130.57, 54.52, 52.69, 43.09, 42.86, 42.58, 42.04, 36.74, 36.08, 35.73, 31.45, 29.83, 28.91, 27.43, 25.58, 24.92, 22.97。