

布格呋喃体内代谢产物的合成

肖琼¹, 刘畅², 尹大力^{1*}

(¹中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 活性物质发现与适药化
北京市重点实验室, 北京 100050; ²北京积水潭医院, 北京 100035)

摘要 布格呋喃(AF-5)是已报道的一类具有抗焦虑活性的精神治疗药物之一, 其结构由一个沉香味喃环骨架和一个正丁基侧链组成。临床药代研究发现其新的代谢产物, 推测其结构可能为烷烃链端基的羧酸化产物。为了确证其结构, 以中间体(4aR,7R,8aR)-8a-羟基-7-(2-羟丙基-2-基)-4a-甲基八氢萘-2(1H)-酮为原料, 经6步反应, 成功合成了目标化合物, 总收率16.7%。化合物的结构均经NMR和MS确证。

关键词 布格呋喃; AF-5; 代谢产物; 合成; 结构鉴定

中图分类号 R914.5 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)06-0673-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160607

引用本文 肖琼, 刘畅, 尹大力. 布格呋喃体内代谢产物的合成[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(6):673-677.

Cite this article as: XIAO Qiong, LIU Chang, YIN Dali. Synthesis of a new metabolite of buagarofuran (AF-5)[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(6):673-677.

Synthesis of a new metabolite of buagarofuran (AF-5)

XIAO Qiong¹, LIU Chang², YIN Dali^{1*}

¹ Beijing Key Laboratory of Active Substances Discovery and Druggability Evaluation, Institute of Materia Medica & Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050; ² Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Abstract It has been reported that buagarofuran (AF-5) as an anxiolytic drug. It possesses a structural feature including α -agarofuran and the n-butyl side chain. Recently, there is a new metabolite found in clinical study, which is hypothesized that the n-butyl side chain has been oxidized to carboxylic acid. In order to confirm its structure, the target compound was prepared from (4aR, 7R, 8aR)-8a-hydroxy-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-4a-methyloctahydronaphthalen-2(1H)-one in a six-step reaction with an overall yield of 16.7%. The structure is confirmed by NMR and MS.

Key words buagarofuran; AF-5; metabolite; synthesis; structural identification

This study was supported by China National Key High-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2010ZX09401405-001)

布格呋喃(buagarofuran, AF-5)是沉香中化学成分沉香味喃的衍生物, 在多种动物试验中显示出较强的抗焦虑活性, 并且不良反应少^[1-3] (结构见图1)。本课题组已将其作为抗焦虑的精神治疗药物^[4]进行了开发。前期的非临床药代研究发现在体内的主要代谢为羟基化产物以及羰基化产物^[5]。

近期, 临床药代研究发现了AF-5的一个新的代谢产物, 推测其结构可能为烷烃链端基的羧酸化产物7(结构见图1)。因此, 本研究对该化合物进行了化学合成, 从而为进一步确证代谢产物的结构、含量测定、活性研究以及代谢途径的研究奠定基础。

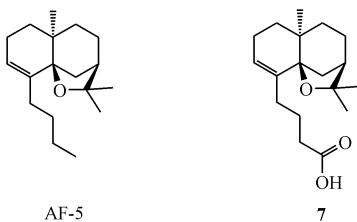
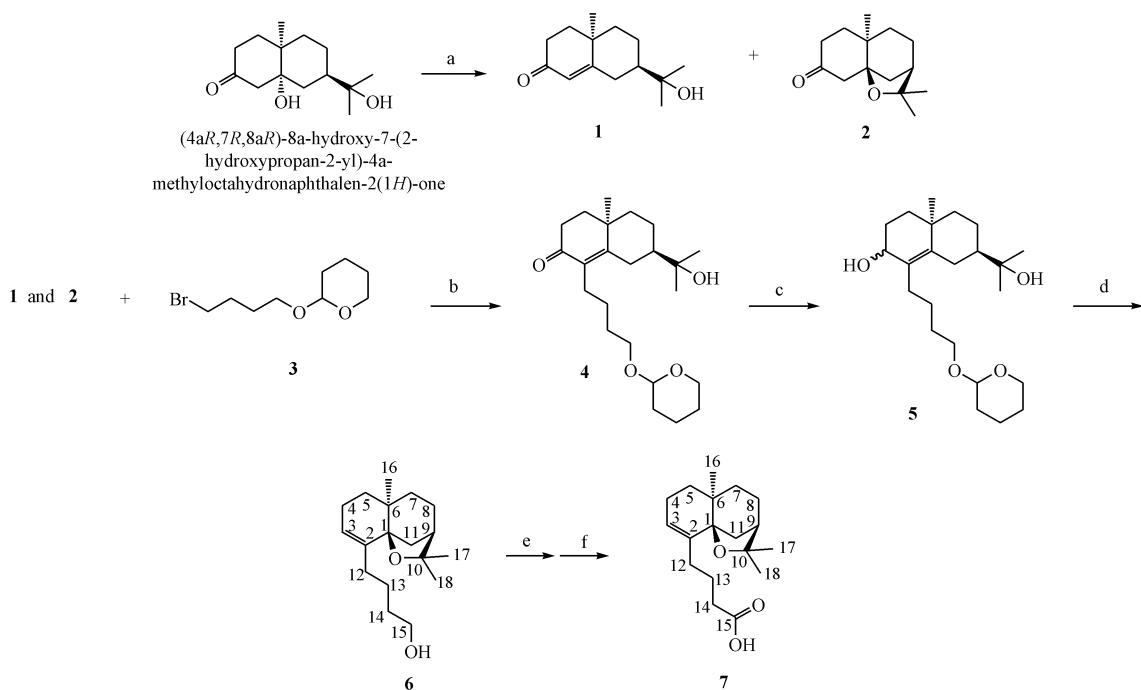


Figure 1 Structures of buagarofuran (AF-5) and compound 7

1 合成路线

在已有的 AF-5 的合成工作基础上^[6], 以中间

体(*4aR,7R,8aR*)-8a-羟基-7-(2-羟丙基-2-基)-4a-甲基八氢萘-2(1 氢)-酮为原料, 经 KOH 脱水得到**1**与**2**的混合物, 未经分离直接与侧链**3**在叔丁醇钾的条件下发生取代反应得到化合物**4**, 再经 LiAlH₄ 还原得到化合物**5**, 然后在酸性条件下脱除保护基同时发生关环反应得到化合物**6**, 后通过戴斯-马丁氧化反应, 亚氯酸钠氧化反应得到终产物**7**^[7-8], 总收率 16.7% (化合物的合成路线见路线 1)。



Scheme 1 Synthesis of the metabolite *in vivo* of AF-5

Reagents and conditions: (a) KOH, H₂O, reflux; (b) t-BuOK, t-BuOH, reflux; (c) LiAlH₄, dry Et₂O, r. t.; (d) hydrochloric acid, methanol, r. t.; (e) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, r. t.; (f) NaH₂PO₄, 2H₂O, 2-methyl-2-butene, NaClO₂, isopropyl alcohol/H₂O, 0 °C-r. t.

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

Mercury-400(100) Hz, Bruker-600(150) Hz 型核磁共振仪(美国瓦里安公司、德国布鲁克生物科技公司); LC/MDC-MS 串联质谱仪(美国赛默飞世尔科技公司); 柱色谱分离采用硅胶 H(300~400 目), 薄层色谱采用硅胶 GF₂₅₄(青岛海洋化工厂)。实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯。所用 CH₂Cl₂ 溶剂均经溶媒仪经过无水处理得到, 无水 Et₂O 经金属钠回流处理得到, 其他溶剂未经指出则未经处理。

2.2 化学合成

中间体(*4aR,7R,8aR*)-8a-羟基-7-(2-羟丙基-2-基)-4a-甲基八氢萘-2(1 氢)-酮参考课题组前期报道的方法^[6]制得。

化合物**1**和**2** 将 KOH(938 mg, 16.75 mmol) 溶于蒸馏水 15 mL 中, 加入(*4aR,7R,8aR*)-8a-羟基-7-(2-羟丙基-2-基)-4a-甲基八氢萘-2(1 氢)-酮(1.2 g, 5 mmol), 加热至回流, 2 h 后停止搅拌, 冷却至室温。用 6 mol/L 盐酸调溶液 pH 至 7, 用乙酸乙酯提取两次, 合并有机相。再依次经过水洗, 饱和 NaCl 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩, 应用柱色谱(石油醚-乙酸乙酯, 10:1~2:1)纯化, 得**1**和

2 的混合物共 0.89 g, 收率 80.2%。MS(ESI) m/z 223[M + H]⁺。

化合物 3 将 4-溴-丁醇(1 g, 6.54 mmol)、二氢吡喃(548 mg, 6.51 mmol)溶于无水 CH₂Cl₂ 15 mL 中, 加入对甲苯磺酸(20 mg, 0.12 mmol)室温搅拌 7 h。停止搅拌, 用依次用 10% NaOH 溶液、饱和 NaCl 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤, 蒸除溶剂得到黄褐色油状物, 应用柱色谱(石油醚-乙酸乙酯, 100:1 ~ 25:1)纯化得到透明油状物 880 mg, 收率 57.1%。¹H NMR(400 MHz, CD₃COCD₃) δ : 4.56 (1H, br, CH), 3.81 ~ 3.69 (2H, m, CH₂-Br), 3.54 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH₂-O), 3.46 ~ 3.37 (2H, m, CH₂-O), 2.00 ~ 1.92 (2H, m, CH₂-CH), 1.79 ~ 1.62 (4H, complex, 2CH₂), 1.51 ~ 1.49 (4H, complex, 2CH₂)。

化合物 4 将化合物**1** 和**2**(285 mg, 1.28 mmol)的混合物, *t*-BuOK(215 mg, 1.92 mmol)溶于无水 *t*-BuOH 10mL 中, 于 N₂ 保护下, 加热至回流, 再逐滴加入化合物**3**(365 mg, 1.54 mmol)的 *t*-BuOH稀释液, 继续回流 2 h。停止加热, 冷却至室温。用 1 mol/L 盐酸调溶液 pH 至 7, 蒸除 *t*-BuOH, 剩余物加入乙酸乙酯, 蒸馏水分液。水相用乙酸乙酯提取两次, 合并有机相, 依次经水洗, 饱和 NaCl 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得到粗品。应用柱色谱(石油醚-乙酸乙酯, 10:1 ~ 2:1)纯化, 得到透明油状物 350 mg, 收率 72.3%。¹H NMR(400 MHz, CD₃COCD₃) δ : 4.54 ~ 4.52 (1H, m, O-CH-O), 4.29-4.26 (1H, m, CHH-O), 4.06 ~ 4.01 (1H, m, CHH-O), 3.80 ~ 3.30 (4H, complex, 2CH₂), 2.62 ~ 2.06 (6H, complex, 2CH₂), 2.05 ~ 1.30 (15H, complex, 7CH₂, CH), 0.98 ~ 0.88 (9H, complex, 3CH₃); [α]_D²⁰ = + 29.6°(c 0.5, CHCl₃); HRMS(ESI) m/z Calcd. for C₂₃H₃₈O₄Na[M + Na]⁺ 401.266 2, Found 401.265 1。

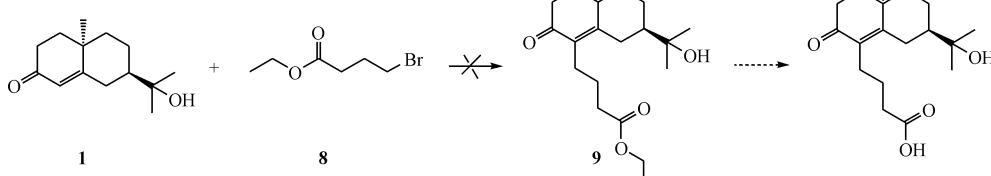
化合物 5 将 LiAlH₄(15 mg, 0.40 mmol)悬浮于无水乙醚 1 mL 中, 逐滴加入化合物**4**(100 mg, 0.27 mmol)的乙醚 1 mL 稀释液, 滴加完毕再继续搅拌 2 h。缓慢滴加蒸馏水淬灭反应, 静止分液, 水相用乙酸乙酯提取两次, 合并有机相, 依次经水洗, 饱和 NaCl 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤, 浓缩得到粗品。应用柱色谱(石油醚-乙酸乙酯, 8:1 ~ 2:1)的纯化, 得到透明油状物 60 mg, 收率 59.4%。

¹H NMR(400 MHz, CD₃COCD₃) δ : 4.54 ~ 4.52 (1H, m, O-CH-O), 4.06 ~ 4.01 (1H, m, -CH₂OH), 3.80 ~ 3.79 (1H, m, CHH-O) 3.76 ~ 3.31 (3H, complex, CHH-O, CH₂-O), 2.82 ~ 2.06 (8H, complex, 3CH₂, CH, CHH), 2.05 ~ 1.30 (15H, complex, 7CH₂, CHH), 0.98 ~ 0.88 (complex, 9H, 3CH₃); [α]_D²⁰ = -40.2°(c 0.6, CHCl₃); HRMS(ESI) m/z Calcd. for C₂₃H₄₀O₄Na[M + Na]⁺ 403.281 9, Found 403.281 3。

化合物 6 将化合物**5**(40 mg, 0.11 mmol)溶于甲醇 4 mL 中, 滴加入浓盐酸 1 滴, 室温搅拌 1 h。加入水和乙酸乙酯分液, 有机相依次用饱和 Na₂CO₃ 溶液, 饱和 NaCl 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。应用柱色谱(石油醚-乙酸乙酯, 10:1 ~ 5:1)纯化, 得到透明油状物 26 mg, 收率 95%。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ : 5.59 (1H, br, C₃-CH), 3.64 (2H, t, J = 7.2 Hz, C₁₅-CH₂), 2.20 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 4.2 Hz, C₁₁-CHH), 2.04 ~ 1.93 (5H, complex, C₉-CH, C₄-CH₂, C₁₂-CH₂), 1.75 ~ 1.41 (8H, complex, C₅-CHH, C₈-CH₂, C₇-CHH, C₁₃-CH₂, C₁₄-CH₂), 1.35 (3H, s, C₁₇-CH₃), 1.28 ~ 1.24 (4H, complex, C₅-CHH, C₁₈-CH₃), 1.20 ~ 1.17 (1H, m, C₇-CHH), 1.06 ~ 1.03 (1H, m, C₁₁-CHH), 0.89 (3H, s, C₁₆-CH₃); ¹³C NMR(150Hz, CD₃OD) δ : 136.0, 126.3, 85.3, 80.8, 62.8, 44.1, 36.9, 34.4, 32.8, 32.6, 30.8, 30.3, 25.1, 24.4, 22.8, 22.5, 21.9; [α]_D²⁰ = + 27.3°(c 0.6, CHCl₃); HRMS(ESI) m/z Calcd. for C₁₈H₂₉O[M - 17]⁺ 261.221 3, Found 261.220 9。

目标化合物 7 将化合物**6**(28 mg, 0.10 mmol), DMP(77 mg, 0.18 mmol)溶于无水 CH₂Cl₂ 5 mL 中, 室温搅拌 4 h。加入饱和 Na₂S₂O₃ 溶液 1 mL, 分液, 有机相经水洗, 饱和 Na₂CO₃ 洗, 饱和 NaCl 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。粗品直接溶于异丙醇-水(3:1)2 mL 中, 加入 NaH₂PO₄ · 2H₂O(78 mg, 0.50 mmol), 2-甲基-2-丁烯(98 mg, 1.40 mmol), 并于冰浴搅拌下加入 NaClO₂(45 mg, 0.50 mmol), 升至室温继续搅拌 2 h。加入水 5 mL, 并用 2 mol/L 盐酸酸化, 再用二氯甲烷提取两次, 合并有机相, 用饱和 NaCl 洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。应用柱色谱(石油醚-乙酸乙酯, 5:1 ~ 1:1)纯化, 得到透明油状物 15 mg, 收率

51.0%。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 5.62 (1H, br, C₃-CH), 2.44 ~ 2.33 (2H, m, C₁₄-CH₂), 2.20 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 4.8 Hz, C₁₁-CHH), 2.10 ~ 2.05 (1H, m, C₉-CH), 2.03 ~ 1.94 (4H, complex, C₄-CH₂, C₁₂-CH₂), 1.82 ~ 1.62 (6H, complex, C₅-CHH, C₈-CH₂, C₇-CHH, C₁₃-CH₂), 1.36 (3H, s, C₁₇-CH₃), 1.29 ~ 1.18 (5H, complex, C₁₈-CH₃, C₅-CHH, C₇-CHH), 1.07 (1H, dd, J = 12.6 Hz, 4.8 Hz, C₁₁-CHH), 0.93 (3H, s, C₁₆-CH₃); ¹³C NMR (150 Hz, CD₃OD) δ : 179.0, 135.3, 127.2, 85.2, 81.0, 44.1, 37.0, 34.4, 33.8, 32.8, 32.6, 30.5, 30.3, 24.4, 24.2,



Scheme 2 Trying another reaction route

3.2 侧链中 OH 的保护基的选择

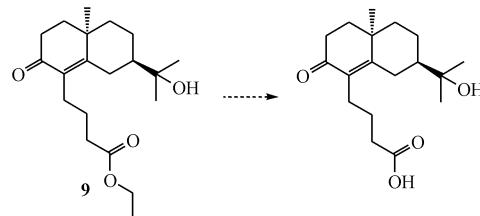
曾尝试过 4-溴-丁醇中的羟基未经保护直接与底物 **1** 和 **2** 的混合物在叔丁醇钾的条件下进行取代反应,结果未得到目标产物 **11**(路线 3)。用 TB-DPS 保护侧链中的羟基得到化合物 **10**,该步取代反应的收率较低,仅为 37%。另外,在用该侧链 **10**

22.8, 22.5, 22.0; $[\alpha]_D^{20} = +20.5^\circ$ (c 0.3, CHCl₃); HRMS (ESI) m/z Calcd. for C₁₈H₂₉O₃ [M + H]⁺ 293.2111, Found 293.2109。

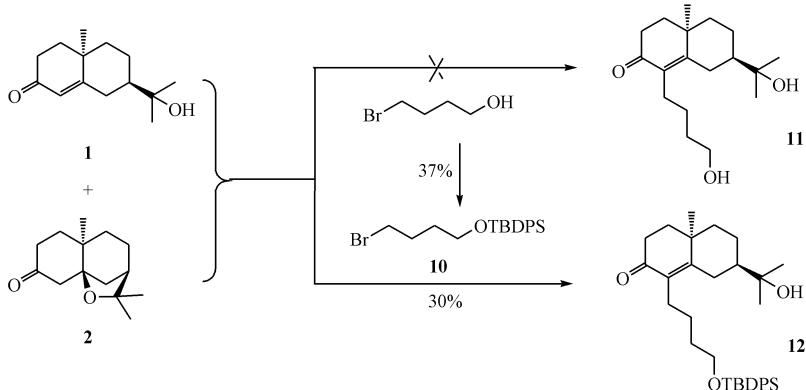
3 结果与讨论

3.1 合成过程曾尝试过以下反应路线

将化合物 **1** 与 4-溴丁酸乙酯在叔丁醇钾为碱的条件下反应,未得到目标化合物 **9**。原因可能是侧链 **8** 中含有酯基,使其在叔丁醇钾碱性条件下可发生自身反应,导致其与化合物 **1** 的取代反应无法顺利进行。



与底物 **1** 与 **2** 的混合物进行取代反应时,虽可得目标产物 **12**,然而收率仅为 30%。分析原因,可能是保护基位阻较大且稳定性较差的缘故。最终,我们采用二氢吡喃作为侧链中羟基的保护基,再与化合物 **1** 和 **2** 的混合物进行取代反应,该两步反应的总收率可达到 41.7%。



Scheme 3 Selection of protective groups of OH in side chain

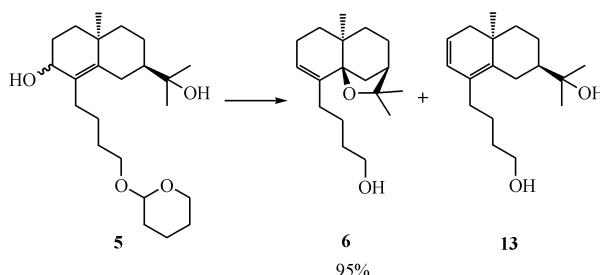
3.3 脱除保护基以及环合反应

在盐酸条件下,脱除保护基的反应以及关环反应可同时发生,得到主要产物 **6**(路线 4)。除此以外,仍有少量含有共轭双键的副产物 **13** 的生成。同时,在化合物 **6** 的高分辨质谱中,并未发现 m/z 为 279 的 [M + H]⁺ 峰,仅得到 m/z 为 261.2209 的

[M - 17]⁺ 峰,分析其应为化合物 **6** 的分子离子峰脱除一分子水而得到的。

4 结论

本研究以中间体 (4aR, 7R, 8aR)-8a-羟基-7-(2-羟丙基-2-基)-4a-甲基八氢萘-2(1 氢)-酮为原

**Scheme 4** Removing the protective groups and cyclization reaction

料经过脱水、取代、还原、脱除保护基环合以及氧化反应成功合成得到了目标化合物,总收率 16.7%。为进一步确证代谢产物的结构、含量测定、活性研究以及代谢途径的研究奠定了基础。

参 考 文 献

- [1] Guo JY. Agarofuan derivatives, their preparation, pharmaceutical composition containing them and their use as medicine: CN, 98122447[P]. 2002-11-26.
- [2] Guo JY. New agarofuran derivatives, their preparations, pharma-

ceutical compositions containing them and their uses as medicaments; CN, 00108339[P]. 2000-05-12.

- [3] Guo JY. Dehydrobaimuxinol derivatives use as medicaments for treating or preventing regressive diseases of brain: CN, 00108338[P]. 2000-05-12.
- [4] Ji M. Synthesis of metabolism product of cloxazolam 7-chloro-5-o-chlorophenyl -1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one[J]. *J China Pharm Univ*(中国药科大学学报), 1993, **24**(3): 180-181.
- [5] Li C, Zhang WY, Guo JY, et al. Studies on agarofurans VIII. Synthesis of the metabolites of 4-butyl- α -agarofuran[J]. *Chin Chem Lett*, 2002, **13**(1): 19-22.
- [6] Li C, Yin DL, Huang HQ, et al. New stereoselective synthesis of 4-butyl- α -agarofuran [J]. *Chin Chem Lett*, 2003, **14**(9): 881-882.
- [7] Chandrasekhar S, Babu GSK, Mohapatra DK. Practical syntheses of (2S)-R207910 and (2R)-R207910 [J]. *Eur J Org Chem*, 2011, **2011**(11): 2057-2061.
- [8] Berthelette C. Nitric oxide releasing prodrugs of diaryl-2-(5H)-furanones as cyclooxygenase-2 inhibitors: US, 176331[P]. 2004-09-09.

· 本刊讯 ·

《中国药科大学学报》举办庆祝创刊 60 周年系列系动

中国药科大学喜庆八十华诞,《中国药科大学学报》也迎来了创刊 60 周年纪念日。为此,本刊编辑策划了一系列活动,庆祝创刊 60 周年。

1. 出版《中国药科大学学报》校庆/刊庆纪念特刊。特刊刊登“药学前沿”近年发表的药学各前沿领域最新进展(新理论、新技术、新方法),文章全部由国内药学各学科权威专家撰稿,内容注重权威性、信息性、实用性、可读性,特刊全彩印刷,500 多页,对药学工作者极具参考价值。

2. 在校庆各个学术论坛上宣传和推介《中国药科大学学报》。在中国药科大学建校 80 周年纪念活动——药学发展高峰论坛(院士论坛和校长论坛)上宣传推介《中国药科大学学报》,发放校庆专刊。此外,还协办了 2016 年中国药物制剂大会和天然药物研究发展高层论坛,出版了“药学前沿·药剂学分册”,获得了广大参会读者的欢迎和赞赏。

《中国药科大学学报》是我国药学研究领域的专业性学术刊物,为北大中文核心期刊和中国科学引文数据库核心期刊,在业界具有较高的学术声誉。本刊将进一步追踪报道药学研究的最新动态,汇集药学研究的最新成果。继承优良学风,锐意进取,不断创新,取得更大的成绩。

(本刊编辑部)