

• 研究论文 •

经由 *o*-Quinonemethide 的 *trans*-Hexahydrocannabinol 的简便合成

陆占国*

(哈尔滨商业大学化学中心 哈尔滨 150076)

摘要 建立了一个在质子性溶剂中经由 *o*-quinonemethide 中间体的 *trans*-hexahydrocannabinol 的简便合成方法. 用对甲苯磺酸为催化剂, 加热回流 resorcinol 衍生物和 citronellal 之间偶联产物的甲醇溶液, 酚的脱保护、*o*-quinonemethides 的生成以及分子内狄尔斯-阿尔德环加成反应一步完成, 产率为 93%~95%.

关键词 *o*-quinonemethide; Diels-Alder 反应; *trans*-hexahydrocannabinol

A Facile Synthesis of *trans*-Hexahydrocannabinol via an *o*-Quinonemethide

LU, Zhan-Guo*

(Chemical Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076)

Abstract A simple synthesis of *trans*-hexahydrocannabinol via an *o*-quinonemethide in protic solvent was established. The methanol solution of coupling product of a resorcinol derivatives and citronellal was refluxed in the presence of *p*-methylbenzenesulfonic acid as an catalyst, the deprotection of phenols, production of *o*-quinonemethides and intramolecular Diels-Alder cycloaddition reaction took place in one step, in 93%~95% yield.

Keywords *o*-quinonemethide; Diels-Alder reaction; *trans*-hexahydrocannabinol

o-Quinonemethides 是具有下述骨架的化合物的总称(图 1), 因为该醌型容易转变成稳定的苯环结构, 故这些化合物不稳定, 通常亦不被分离. 迄今为止, 已有一些 *o*-quinonemethides 制备方法的报道, 例如, 邻甲氧基甲基酚的高温(500~650 °C)加热方法^[1], 金属氧化物的氧化方法^[2], 消除硅氧基^[3]或卤素的方法^[4], 用酸处理苄基醇的方法^[5]等. 井上等^[6~8]也报道了利用[2,3]- σ -转移反应, 先在苯酚邻位引入二烷基硫醚, 然后 Lewis 酸或金属氧化物催化消除烷基硫方法等. 另外, *o*-quinonemethide 容易发生聚合反应^[4], 在甲醇这样的质子性溶剂中也易发生 Michael 加成反应^[9], 因此, *o*-quinonemethides 的制备和应用尽可能在非质子性溶剂中进行^[1~8].

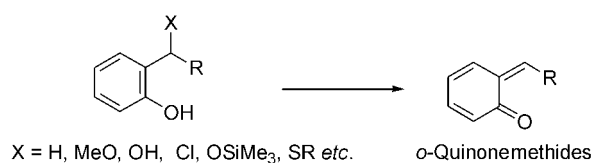


图 1 *o*-Quinonemethides 结构与生成

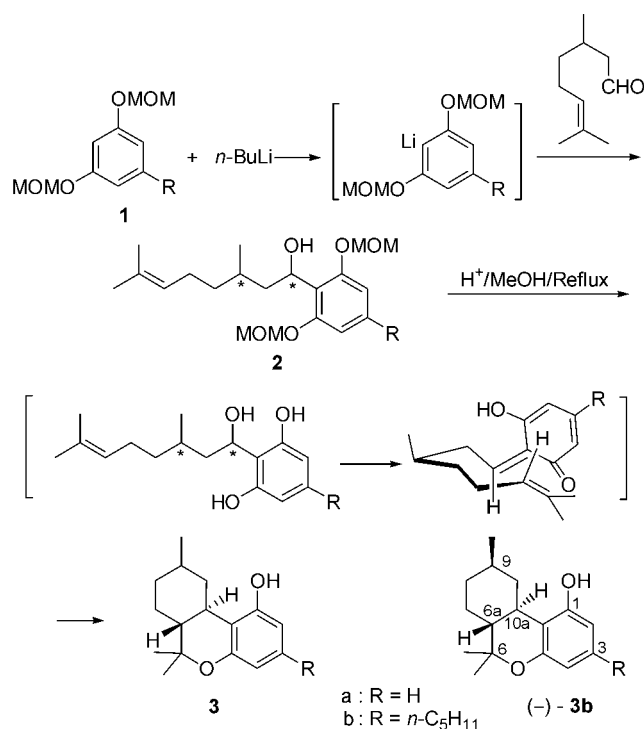
Figure 1 Structure and preparation of *o*-quinonemethides

o-Quinonemethide 的环加成反应, 可用以合成 chroman 类环状化合物. 1985 年, Talley^[5]报道了以保护的 resorcinol 和光学活性的 citronellal 为原料, 将所得的苄基醇先氧化成酮, 在脱酚基保护后, 再还原酮成苄醇, 然后在非质子性溶剂中经 *o*-quinonemethide 的分子内环加成反应合成了(-)-**3a** 和(+)-**3a** (Scheme 1 中的 R = H). 本研究以(-)-**3b** 为目标, 建立了一个在质子性溶剂

* E-mail: luzhg@hrbcu.edu.cn

Received March 3, 2005; revised July 15, 2005; accepted May 15, 2006.

中经由 *o*-quinonemethide 中间体的简便合成(-)-**3b** 的方法。



Scheme 1 Synthesis of compounds **3**

1 实验部分

1.1 仪器与主要试剂

IR 是用 260-10 型红外分光光度计(日立)测定; ¹H NMR 使用 EX-270 核磁共振装置(JEOL), CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标测定; 高分辨率质谱用 JMS600 (JEOL)测试; 熔点测定用 Buchi-535 型毛细管式熔点测试仪, 温度计未经校正; 柱色谱充填剂使用硅胶 BW-127 ZH (Fuji Debison). Olivetol (Sigma), citronellal, *n*-BuLi (in hexane)使用东京化成工业产品, 其它试剂为市售分析纯。

1.2 偶联反应

1.2.1 2-(1-Hydroxy-3,7-dimethyloct-6-enyl)-1,3-bis(*O*-methoxymethyl)resorcinol (**2a**)的合成

氮气下向 *n*-BuLi (0.01 mol)的 6.6 mL 己烷溶液(1.5 mol/L)和 20 mL 干燥乙醚的混合溶液里, 在 -18 °C 下滴入原料 1,3-bis(*O*-methoxymethyl)resorcinol (**1a**) (1.98 g, 0.01 mol), 在室温下搅拌 6 h. 然后, 向该反应溶液里滴加入(±)-citronellal (1.54 g, 0.01 mol), 继续在室温下搅拌反应 1.5 h. 反应完后, 加入氯化铵水溶液, 用乙醚萃取, 饱和食盐水洗涤乙醚溶液, 无水 MgSO₄干燥, 旋转蒸发浓缩, 硅胶柱分离(醋酸乙酯和正己烷体积比

分别为 20/80 和 30/70)后得 2.78 g 粘性液体 **2a**, 产率 78%.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ: 0.99 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.11~1.52 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.76~1.96 (m, 3H), 3.48 (s, 6H), 3.55 (brs, 1H), 5.04 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 5.21 (brs, 4H), 5.24~5.28 (m, 1H), 6.79 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.11 (t, *J*=8.3 Hz, 1H); IR (neat) ν: 3550, 2900, 1600, 1460, 1160, 1040 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₀H₃₂O₅ 352.2250, found 352.2246.

1.2.2 2-(1-Hydroxy-3,7-dimethyloct-6-enyl)-5-*n*-pentyl-1,3-bis(*O*-methoxymethyl)resorcinol (**2b**)的合成

氮气下把 *n*-BuLi (3.0 mmol)的 2.0 mL 己烷溶液(1.5 mol/L)加入到 20 mL 干燥己烷溶液里, 再加入 tetramethylethylenediamine (0.46 g, 4.0 mmol)后, 在 0~5 °C 下滴入原料 **1b** (0.54 g, 2.0 mmol)己烷(1 mL)溶液, 在此温度下搅拌 3 h, 然后, 向该反应溶液里滴加入(±)-citronellal (0.34 g, 2.2 mmol)后, 室温下搅拌反应 1.5 h. 加入氯化铵水溶液, 用乙醚萃取, 饱和食盐水洗涤乙醚溶液, 无水 MgSO₄干燥, 旋转蒸发浓缩, 硅胶柱分离(醋酸乙酯和正己烷体积比分别为 20/80 和 30/70)后得 0.65 g 粘性液体 **2b**, 产率 76%.

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ: 0.89 (t, *J*=6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, *J*=6.6 Hz, 3H), 1.13~1.44 (m, 8H), 1.60 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.52~1.63 (m, 2H), 1.90~2.04 (m, 3H), 2.52 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 6H), 5.08~5.13 (m, 1H), 5.19 (brs, 4H), 5.18~5.22 (m, 1H), 6.60 (s, 2H); IR (neat) ν: 3350, 2900, 1600, 1460, 1160, 1040 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₅H₄₂O₅ 422.3032, found 422.3034.

1.2.3 2-[(3*R*)-1-Hydroxy-3,7-dimethyloct-6-enyl]-5-*n*-pentyl-1,3-bis(*O*-methoxymethyl)resorcinol [(*R*)-**2b**]的合成

采取与 1.2.2 节同样的操作, 使用原料 **1b** (0.35 g, 1.3 mmol)和(+)-citronellal (0.20 g, 1.3 mmol) [GC 95%, [α]_D²⁰ +14.1 (c 1.04, CHCl₃)]进行偶联反应, 得到 0.41 g 粘性液体(*R*)-**2b**, 产率 75%, 核磁共振和红外光谱值与 **2b** 相同。

1.3 *o*-Quinonemethide 的生成和环合反应

1.3.1 1-Hydroxy-6,6,9-trimethyl-6*a*,7,8,9,10,10*a*-hexahydro-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran (**3a**)的合成

把 1.2.1 节合成的 **2a** (0.32 g, 0.9 mmol)溶解到 30 mL 甲醇中, 加入对甲苯磺酸(0.02 g, 0.1 mmol)后加热回流 18 h. 除去大部分甲醇后, 加水并用乙醚萃取, 饱和食盐水溶液洗涤, 无水 MgSO₄干燥, 旋转蒸发浓缩, 硅胶柱分离(醋酸乙酯/正己烷=30/70, V/V)后得 0.18 g 白色晶体 **3a**, 产率 80%, m.p. 54.4~56.9 °C(文献值^[5]: m.p. 56~58 °C)。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ : 0.79 (q, $J=12.9$ Hz, 1H), 0.90 (t, $J=10.5$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.10 (q, $J=10.6$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.47 (td, $J=2.3, 12.9, 12.9$ Hz, 1H), 1.58~1.65 (m, 1H), 1.80~1.90 (m, 2H), 2.49 (td, $J=2.3, 12.9, 12.9$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J=1.1, 7.8$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J=1.1, 7.8$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3350, 2900, 1610, 1590, 1440, 1020 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 246.1620, found 246.1624.

1.3.2 *trans*-Hexahydrocannabinol (**3b**)的合成

把 1.2.2 节制备的 **2b** (0.30 g, 0.7 mmol) 溶解到 50 mL 甲醇里, 加入对甲苯磺酸 (0.07 g, 0.35 mmol) 加热回流 6 h. 与 1.3.1 节同样进行后处理, 分离获得 0.21 g 黄色高粘性液体, 产率 95%, 核磁共振值与文献[7]一致, 确定为目的物 **3b**.

1.3.3 (-)-*trans*-Hexahydrocannabinol [(-)-**3b**]的合成

采取与 1.3.2 节同样的操作, 把在 1.2.3 节合成的 (*R*)-**2b** (0.38 g, 0.9 mmol) 溶解到 65 mL 甲醇中, 加入对甲苯磺酸 (0.09 g, 0.45 mmol) 进行反应, 得到 0.26 g 黄色高粘性液体 (-)-**3b**, 产率 93%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -98.6$ (c 0.45, CHCl_3) [Ref.^[3]; $[\alpha]_{\text{D}} -73.9$ (c 0.014)]. 核磁共振值与文献[3]一致, 确定为目的物 (-)-**3b**.

1.4 乙基乙烯醚和 Saligenine 的反应

把 saligenin (0.25 g, 2 mmol) 和乙氧基乙烯醚 (6.3 g, 88 mmol) 溶解在 15 mL 甲醇中, 加入对甲苯磺酸 (0.08 g, 0.4 mmol) 后加热回流 12 h. 蒸馏除去甲醇, 用硅胶柱进行分离 (乙醚/石油醚 = 30/70, V/V) 得到 0.04 g (产率 11%) 的 2-ethoxychroman^[10] 和 0.24 g (产率 86%) 的 2-methoxymethylphenol^[11].

2 结果与讨论

2.1 质子性溶剂中的 *o*-quinonemethide 生成和分子内环加成反应

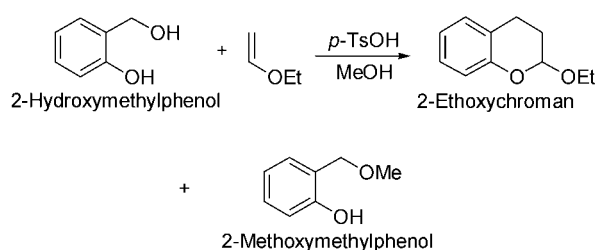
作为先行试验, 首先以 resorcinol 的衍生物 **1a** 为原料, 用 *n*-BuLi 在无水乙醚中进行锂化反应, 区域选择性地 2-位与 (\pm)-citronellal 偶联, 以 78% 产率获得了预期目的物 **2a**. 然后, 把 **2a** 溶解在甲醇中, 以对甲苯磺酸为催化剂加热回流反应, 生成物经分离、结构鉴定确定为目标环合产物 **3a**, 产率 80% (Scheme 1), 6a 和 10a 位的质子是 *trans* 型, 9 位甲基是平伏键^[5]. 化合物 **3a** 的产生, 说明了在质子性溶剂中 *o*-quinonemethide 生成的事实. 最为有趣的是, 尽管 *o*-quinonemethide 具有极高的反应活性, 而在这个条件下既没有和甲醇溶剂的

Michael 加成物的产生, 也没有聚合物的生成, 只高产率地得到了三环型化合物, 意味着在此条件下的 *o*-quinonemethide 的分子内 Diels-Alder 环加成反应要比与甲醇溶剂的 Michael 加成反应优先进行.

2.2 *o*-Quinonemethide 新生成法的应用

根据上述结果, 尝试将此过程应用到 **3b** 的合成, 为此使用保护的 olivetol 为原料. 在与 (\pm)-citronellal 的偶联反应中, 最初仅获得 36% 产率的 **2b**, 产率下降的原因大概是由于 5 位的戊基的斥电子效应使得 2 位质子酸性降低所致, 为此采取添加四甲基乙二胺, 改乙醚为己烷作溶剂进行反应, **2b** 的产率增加到 76%. 然后, 把 **2b** 溶解于甲醇, 对甲苯磺酸为催化剂, 加热回流同样可得目标产物 **3b**, 根据核磁共振与文献值^[7] 对照确认了结构. 接着以同样的反应条件, 用光学活性的 (+)-citronellal 代替 (\pm)-citronellal 进行反应, 以 75% 的产率获得了中间产物 (*R*)-**2b**, 再进行环合反应同样获得光学活性化合物 (-)-**3b** (产率 93%) [本研究使用的 (+)-citronellal 化学纯度 GC 95% ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.1$), 比文献[3]使用的 (+)-citronellal 化学纯度 85%~90% ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.9$) 高, 故 (-)-**3b** 的比旋光度大].

与此同时, 我们还探讨了在此条件下的分子间的 Diels-Alder 环加成反应. 使用相似结构的酚化合物 2-hydroxymethylphenol 和过量的乙基乙烯醚, 在同样条件下加热回流, 反应结束后对生成的产物进行分离分析, 主产物是 saligenin 的甲基醚产物 2-methoxymethylphenol, 产率为 86%, benzopyran 型环状化合物 2-ethoxychroman 的产率为 11% (Scheme 2).



Scheme 2 Synthesis of 2-ethoxychroman and 2-methoxymethylphenol

2-Ethoxychroman 的生成证明反应虽经由 *o*-quinonemethide 中间体, 但是, 该中间体和溶剂甲醇的 Michael 加成反应优先, 致使环加成产物产率较低.

根据上述研究结果表明, 苊位羟基酚类化合物在质子性溶剂中, 可一步环合生成 cannabinol 类产物, 而不需要像文献报道的那样分离中间产物, 苊醇氧化, 苯酚的脱保护, 再还原等过程, 从而缩短了路线, 提高了合成效率, 具有实用性和高效性.

References

- 1 Gardner, P. D.; Sarrafizadeh, R. H.; Brandon, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5515.
- 2 Jurd, L. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 163.
- 3 Marino, J. P.; Dax, S. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*(19), 3671.
- 4 Chauhan, M. S.; Dean, F. M.; McDonald, S.; Robison, M. *S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 359.
- 5 Talley, J. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1695.
- 6 Inoue, T.; Inoue, S.; Sato, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*(4), 1062.
- 7 Inoue, T.; Inoue, S.; Sato, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*(6), 1647.
- 8 Inoue, T.; Inoue, S.; Sato, K. *Chem. Lett.* **1990**, 55.
- 9 Oude-Alink, B. A. M.; Chan, A. W. K.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*(11), 1993.
- 10 Bolon, D. A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3666.
- 11 Gutache, C. D.; Oude-Alink, B. A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5855.

(A0503038 LI, W. H.; LING, J.)