



# Efficient Synthesis of 5-(4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl))benzylidene-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione Derivatives

Zhou Peng<sup>1</sup>, Xu Zhaohui<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Energy and Environment Engineering Institute, Nanchang Institute of Technology, Nanchang, China

<sup>2</sup>Chemistry and Chemical Engineering Department, Jiangxi Normal University, Nanchang, China

## Email address:

gotoxzh@163.com (Xu Zhaohui)

\*Corresponding author

## To cite this article:

Zhou Peng, Xu Zhaohui. Efficient Synthesis of

5-(4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl))benzylidene-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione Derivatives. *Science Discovery*.

Vol. 5, No. 7, 2017, pp. 519-523. doi: 10.11648/j.sd.20170507.18

Received: October 23, 2017; Accepted: November 6, 2017; Published: December 28, 2017

**Abstract:** Objective Synthesis of gastrodin intermediate 4-formylphenyl(2,3,4,6-O-tetraacetyl)-β-D-glucoside analogues. Methods 5-(4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)) benzylidene-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione derivatives were synthesized by the Knoevenagel reaction of self-made 4-formylphenyl(2,3,4,6-O-tetraacetyl)-β-D-glucoside and 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione in the presence of *N*-methylimidazole trifluoromethyl sulfonate. Results and conclusions five products of gastrodin intermediate analogues characterized by NMR and MS(ESI). The reaction has the advantages of high yields(76%~84%), mild conditions, simple operation and environmental friendliness. *N*-methylimidazole trifluoromethyl sulfonate could be recycled and reused several times without significant loss of its efficiency.

**Keywords:** *N*-methylimidazole Trifluoromethyl Sulfonate, 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione, Knoevenagel Condensation Reaction, 4-formylphenyl-β-D-glucoside

## 5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖基))苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮的有效合成

周鹏<sup>1</sup>, 许招会<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>新能源与环境工程学院, 南昌理工学院, 南昌, 中国

<sup>2</sup>化学化工学院, 江西师范大学, 南昌, 中国

## 邮箱

gotoxzh@163.com (许招会)

**摘要:** 目的合成天麻素中间体4-甲酰基苯基-2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖苷类似物。方法在N-甲基咪唑三氟甲基磺酸盐催化作用下, 以自制的4-甲酰基苯基-2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖苷和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮为原料, 发生Knoevenagel缩合反应合成了5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖基))苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物。结果与结论共合成了5个天麻素中间体类似物, 并对其结构经NMR和MS(ESI)确证。该反应具有收率高(76%~84%)、反应温和、操作简单及环境友好等优点。此外, N-甲基咪唑三氟甲基磺酸盐还可重复使用。

**关键词:** N-甲基咪唑三氟甲磺酸盐, 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮, Knoevenagel缩合反应, 4-甲酰基苯基- $\beta$ -D-葡萄糖苷

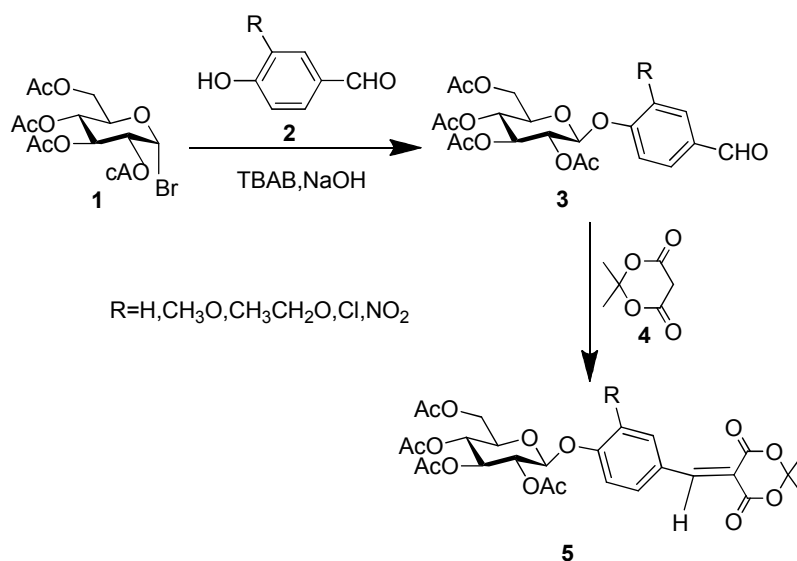
## 1. 引言

失眠是临床上最常见的症状, 发病率非常高。在失眠患者中近25%程度相当严重, 失眠严重地影响人们的生活、工作及身心健康。临床使用的镇静催眠合成药物具有一定的副作用或药物依赖性, 而多数天然的4-甲酰基芳基- $\beta$ -D-糖苷在治疗失眠障碍时疗效较好, 且不良反应少、完全性好[1, 2]。但由于存在作用强度较弱, 给药量较大, 生物利用度较低等不足, 从而限制了其推广应用[3]。因此, 开展4-甲酰基芳基- $\beta$ -D-糖苷的结构修饰及其生物活性研究备受国内外学者广泛关注[4]。

Knoevenagel缩合反应是形成碳碳双键, 实现碳链增长的重要方法[5]。5-亚烃基丙二酸亚异丙酯化合物是合成含特殊结构天然产物[6]和杂环化合物[7]的关键中间体。有关5-亚烃基丙二酸亚异丙酯的合成报道较多, 主要有无机碱[8]、有机胺[9]或路易斯酸盐[10, 11]催化法, 这些方法存在产品收率较低, 反应时间长、后处理复杂等不足。在DMF或DMSO溶剂中无催化剂合成5-亚烃基

丙二酸亚异丙酯也有文献报道。该方法后处理复杂, 溶剂不易回收, 因此发展绿色、简便和高效合成的新方法显得极为迫切。

以消除环境污染、提高反应效率和原子经济性、降低能耗为研究目的的绿色化学, 是化学重点发展方向之一[12]。离子液体作为一种温和、绿色反应介质, 在物质分离、电化学、催化剂、有机合成、材料制备等领域得到了广泛的应用[13,14]。*N*-甲基咪唑三氟甲磺酸盐是一种新型的环境友好型溶剂和液体酸催化剂, 它同时拥有液体酸的高反应活性和固体酸的不挥发性的优点, 已用于催化缩醛化反应[15]。基于此, 笔者探索了以*N*-甲基咪唑三氟甲磺酸盐为催化剂, 通过2,3,4,6-O-四乙酰基-4-甲酰基苯基- $\beta$ -D-葡萄糖苷和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮的Knoevenagel缩合反应合成了5种5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基- $\beta$ -D-葡萄糖基))苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物(Scheme 1), 均为新化合物, 并对其结构经NMR和MS(ESI)表征。



反应式1 化合物5的合成。

## 2. 结果与讨论

### 2.1. 2,3,4,6-O-四乙酰基-4-甲酰基苯基- $\beta$ -D-葡萄糖苷的合成

依据参考文献[16, 17], 笔者合成了五种4-甲酰基苯基(2,3,4,6-O-四乙酰基)- $\beta$ -D-葡萄糖苷衍生物, 其中3b, 3d, 3e为新化合物, 实验结果结果见表1。从表1数据可看出, 无论是带供电子基或吸电子基对羟基苯甲醛, 反应都可以顺利进行, 并以42%~58%的较高收率得到相应的

目标产物。对于糖基受体3位取代基对4位-OH有位阻作用, 不利于糖苷化反应, 收率降低。

表1 化合物3a~3e的合成<sup>a</sup>

Entry	R	Time(h)	Product	yields (%) <sup>b</sup>
1	2a(R=H)	10	3a	58
2	2b(R=3-CH <sub>3</sub> O)	8	3b	54
3	2c(R=3-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O)	8	3c	55
4	2d(R=3-Cl)	8	3d	48
5	2e(R=3-NO <sub>2</sub> )	6	3e	42

<sup>a</sup> reaction conditions: 2,3,4,6-O-tetraacetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide (0.1 mol), 4-hydroxybenzaldehyde derivatives(0.15 mol), TBAB (0.002 mol), NaOH solutions (10%, 50 mL), acetone (60 mL), reaction temperature (r.t.);  
<sup>b</sup> isolated yield.

## 2.2. 反应条件的筛选

以4-甲酰基苯基(2,3,4,6-O-四乙酰基)-β-D-葡萄糖苷3a和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮4为模板反应底物对反应条件进行了优化,通过对催化剂、溶剂、温度等条件的筛选,确定了较优反应条件,实验结果见表1。

初始考察了无催化剂条件下溶剂对反应的影响,结果发现在正己烷、乙酸乙酯、水中检测到化合物5a较少,在甲醇、乙腈溶剂中化合物5a收率提高显著,而以乙醇为

反应介质效果最佳。在乙醇溶剂加入20 mol%*N*-甲基咪唑三氟甲磺酸盐(MOITf)催化剂,加热回流6h,化合物5a的收率为83%。接着考察了催化剂用量、反应温度及反应时间对产品收率的影响。因此,较优反应条件为催化剂MOITf用量为20 mol%,4-甲酰基苯基(2,3,4,6-O-四乙酰基)-β-D-葡萄糖苷与2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮物质的量比为1.0:1.2,乙醇溶液中回流6h。

表2 反应条件的优化<sup>a</sup>。

Entry	Solvent	Catalyst/mol%	Time/h	Temperature/°C	Yield <sup>b</sup> /%
1	n-Hexane	None	8	reflux	Trace
2	EtOAc	None	8	reflux	Trace
3	CH <sub>3</sub> CN	None	8	reflux	56
4	CH <sub>3</sub> OH	None	8	reflux	61
5	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	None	8	reflux	68
6	H <sub>2</sub> O	None	10	80	Trace
7	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	<i>N</i> -methylimidazole trifluoromethyl sulfonate/20	6	reflux	84
8	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	1-methylimidazole trifluoroacetate/20	8	reflux	Trace
9	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	<i>N</i> -methylimidazole trifluoromethyl sulfonate/20	10	60	65
10	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	<i>N</i> -methylimidazole trifluoromethyl sulfonate/20	7	reflux	84
11	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	<i>N</i> -methylimidazole trifluoromethyl sulfonate/10	6	reflux	64
12	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	<i>N</i> -methylimidazole trifluoromethyl sulfonate/30	6	reflux	84

<sup>a</sup> reaction conditions: 4-formylphenyl(2,3,4,6-O-tetraacetyl)-β-D-glucoside (1.0 mmol), 2,2-pentylene-1,3-dioxane-4,6-dione(1.2 mmol), solvent(5.0 mL); <sup>b</sup> isolated yield.

## 2.3. 反应底物的拓展

在上述最佳反应条件下,对4-甲酰基苯基(2,3,4,6-O-四乙酰基)-β-D-葡萄糖苷反应底物进行了扩展,合成了五种5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖基))苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物(5a~5e)(见表3)。从表3数据可看出,无论是带供电子基或吸电子基的4-甲酰基苯基(2,3,4,6-O-四乙酰基)-β-D-葡萄糖苷都较高收率得到相应的目标产物。

表3 化合物5a~5e的合成<sup>a</sup>。

Entry	R	Time(h)	Product	yields (%) <sup>b</sup>
1	3a(R=H)	5	5a	84
2	3b(R=2-CH <sub>3</sub> O)	8	5b	76
3	3c(R=2-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O)	8	5c	78
4	3d(R=2-Cl)	5	5d	81
5	3e(R=2-NO <sub>2</sub> )	6	5e	80

<sup>a</sup> reaction conditions: 4-formylphenyl(2,3,4,6-O-tetraacetyl)-β-D-glucoside (1.0 mmol), 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (1.2 mmol), MOITf (20mol%), CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (5.0 mL), reaction temperature (reflux); <sup>b</sup> isolated yield.

## 2.4. 催化剂的回收再利用

以合成5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖基))苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮为例,研究MOITf的回收再利用。在优化的反应条件下反应结束后,冷却至室温,过滤,滤液含有MOITf催化剂。按优化反应条件继续向滤液中投入反应物料。这样重复操作4次,反应的收率依次为84%,83%,80%,78%。可见,MOITf有良好的催化活性和稳定性。

## 3. 实验部分

### 3.1. 仪器与试剂

葡萄糖、4-羟基苯甲醛、3-乙氧基-4-羟基苯甲醛、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛、3-氯-4-羟基苯甲醛及3-硝基-4-羟基苯甲醛(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,分析纯);其它试剂均为化学纯,天津市永大化学试剂有限公司生产。

瑞士BuchiB-540型显微熔点仪(温度计未经校正);德国Bruker 400 MHz型核磁共振仪(DMSO-*d*<sub>6</sub>为溶剂,TMS为内标);MS谱由ABI公司API3200三重四级杆质谱仪记录。

### 3.2. *N*-甲基咪唑三氟甲磺酸盐的制备[18]

0~5°C下将三氟甲磺酸(27.2 mL, 200.0 mmol)的二氯甲烷溶液滴加到*N*-甲基咪唑(16.0 mL, 200.0 mmol)的干燥的二氯甲烷(30.0 mL)溶液中,然后升至室温反应2 h,减压回收二氯甲烷得粗产品,再用甲基叔丁基洗涤3次,真空干燥得到无色晶体纯品。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 3.86(s, 3 H), 7.66~7.70(m, 2 H), 9.04(s, 1 H), 14.15(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz) δ: 35.88, 119.53, 120.19, 122.74, 123.61, 136.26。

### 3.3. 化合物3a~3c的合成

向50 mL三口瓶中依次加入4-羟基苯甲醛衍生物(0.15 mol)、10%的NaOH溶液(50 mL)、丙酮(60 mL)、相转移催化剂四丁基溴化铵(TBAB, 0.002 mol),磁力搅拌几

分钟, 分批加入2,3,4,6-O-四乙酰基- $\alpha$ -D-溴代葡萄糖(0.1 mol), 室温搅拌6.0~10.0 h。反应毕, 于水浴减压蒸回收丙酮, 冷却后析出黄色油状物, 倾去水层, 用无水乙醇适当加热溶解, 冷却, 析出白色固体, 过滤, 室温真空干燥得目标化合物3a~3e。

4-甲酰基苯基(2,3,4,6-四-O-乙酰基)- $\beta$ -D-葡萄糖苷(3a): 白色固体, 熔点142~143°C(lit.[16] 141~142°C);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.05(s, 3 H), 2.06(s, 6 H), 2.07(s, 3 H), 3.94(ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz,  $J_3 = 2.0$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 3.89(s, 3 H), 4.18(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6a}$ ), 4.30(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.16~5.25(m, 2 H), 5.30(d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}^1$ ), 5.32~5.36(m, 1 H), 7.11(d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.86(d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 9.93(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.56, 20.57, 20.58, 20.63, 61.90, 68.17, 71.05, 72.34, 72.55, 98.09, 116.81, 131.79, 131.91, 161.24, 169.18, 169.34, 170.14, 170.42, 190.62。

(4-甲酰基-2-甲氧基)苯基(2,3,4,6-四-O-乙酰基)- $\beta$ -D-葡萄糖苷(3b): 白色固体, 熔点105~106°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.05(s, 6 H), 2.07(s, 3 H), 2.08(s, 3 H), 3.86(ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz,  $J_3 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 4.19(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6a}$ ), 4.28(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.11~5.21(m, 2 H), 5.30(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H,  $\text{H}^1$ ), 5.32~5.35(m, 1 H), 7.22(d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.41~7.44(m, 2 H), 9.90(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.56, 20.57, 20.59, 20.65, 56.12, 61.90, 68.29, 71.06, 72.28, 72.41, 99.74, 110.88, 118.25, 125.29, 132.87, 151.03, 151.11, 169.20, 169.35, 170.18, 170.45, 190.83; HR-ESI/MS( $m/z$ ) calcd[ $\text{M}$ ] $^+$ =482.1424, found 482.1416。

(4-甲酰基-2-乙氧基)苯基(2,3,4,6-四-O-乙酰基)- $\beta$ -D-葡萄糖苷(3c): 白色固体, 熔点115~116°C(lit.[17] 115~117°C);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45(t,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 2.05(s, 6 H), 2.06(s, 3 H), 2.07(s, 3 H), 3.94(ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz,  $J_3 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 4.11(q,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 4.19(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6a}$ ), 4.28(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.14~5.21(m, 2 H), 5.30(d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}^1$ ), 5.33~5.37(m, 1 H), 7.21(d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.40~7.43(m, 2 H), 9.88(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.64, 20.54, 20.56, 20.57, 20.61, 61.69, 64.70, 68.31, 71.00, 72.19, 72.44, 99.43, 112.19, 117.99, 125.13, 132.69, 150.13, 151.26, 169.04, 169.34, 170.14, 170.42, 190.87。

(4-甲酰基-2-氯)苯基(2,3,4,6-四-O-乙酰基)- $\beta$ -D-葡萄糖苷(3d): 白色固体, 熔点122~123°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.05(s, 3 H), 2.05(s, 3 H), 2.06(s, 3 H), 2.09(s, 6 H), 3.94(t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 4.23(d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6a}$ ), 4.28(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.14~5.23(m, 2 H), 5.31(d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^1$ ), 5.35~5.42(m, 1 H), 7.28(d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.76(d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.92(d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H), 9.91(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.62, 20.65, 20.68, 61.83, 64.70, 68.10, 71.59, 72.25, 72.50, 99.35, 117.16, 125.37, 129.64, 131.77, 132.57, 157.03, 169.12, 169.34, 170.19, 170.46, 189.58; HR-ESI/MS( $m/z$ ) calcd[ $\text{M}$ ] $^+$ =486.0929, found 486.0921。

(4-甲酰基-2-硝基)苯基(2,3,4,6-四-O-乙酰基)- $\beta$ -D-葡萄糖苷(3e): 白色固体, 熔点134~136°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.06(s, 3 H), 2.07(s, 3 H), 2.09(s, 3 H), 2.13(s, 3 H), 3.97(ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 4.8$  Hz,  $J_3 = 2.8$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 4.22~4.31(s, 2 H,  $\text{H}^{6a}$ ,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.18~5.29(m, 2 H), 5.31(d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^1$ ), 5.33~5.37(m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.49, 20.56, 20.57, 20.66, 61.72, 67.91, 70.32, 72.06, 72.69, 99.44, 118.93, 126.85, 131.57, 134.01, 141.31, 153.39, 169.12, 169.27, 170.15, 170.36, 188.53; HR-ESI/MS( $m/z$ ) calcd[ $\text{M}$ ] $^+$ =497.1169, found 497.1183。

### 3.4. 化合物5a~5e的合成

把*N*-甲基咪唑三氟甲磺酸盐(0.2 mmol)加入到4-甲酰基苯基(2,3,4,6-四-O-乙酰基)- $\beta$ -D-葡萄糖苷(1.0 mmol)和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(1.2 mmol)的乙醇(10 mL)溶液中, 搅拌下加热回流5.0~8.0 h, TLC跟踪, 反应完全后停止加热, 冷却至室温, 过滤, 滤液为含有MOITf的乙醇溶液并用于下一次反应。滤饼用10 mL蒸馏水洗涤2次, 无水乙醇重结晶、干燥得目标化合物5a~5e。

5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基- $\beta$ -D-葡萄糖基))苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(5a): 淡黄色固体, 熔点174~175°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80(s, 6 H), 2.05(s, 3 H), 2.06(s, 6 H), 2.08(s, 3 H), 3.93(ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz,  $J_3 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 4.17(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6a}$ ), 4.30(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 5.6$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.16~5.22(m, 2 H), 5.29~5.33(m, 2 H), 7.06(d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 8.16(d,  $J_1 = 8.8$  Hz, 2 H), 8.38(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.60, 20.68, 20.70, 27.59, 61.84, 68.09, 70.95, 72.37, 72.54, 97.91, 104.46, 112.78, 116.51, 126.77, 136.82, 157.20, 160.14, 160.83, 163.60, 169.22, 169.37, 1170.17, 170.50。

5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基- $\beta$ -D-葡萄糖基))-3-甲氧基苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(5b): 淡黄色固体, 熔点124~125°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80(s, 6 H), 2.05(s, 3 H), 2.06(s, 3 H), 2.07(s, 3 H), 2.08(s, 3 H), 3.86(ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz,  $J_3 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 3.89(s, 3 H), 4.19(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6a}$ ), 4.28(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.14~5.20(m, 2 H), 5.29~5.32(m, 2 H), 7.14(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.57(dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1 H), 8.17(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 8.35(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.58, 20.61, 20.68, 27.56, 56.14, 61.87, 68.22, 70.98, 72.34, 72.38, 99.45, 104.44, 112.76, 117.09, 117.45, 127.76, 130.38, 149.99, 150.92, 157.53, 160.24, 163.67, 169.21, 169.36, 170.18, 170.49。

5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基- $\beta$ -D-葡萄糖基))-3-乙氧基苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(5c): 淡黄色固体, 熔点128~129°C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45(t,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 1.80(s, 6 H), 2.05(s, 3 H), 2.06(s, 3 H), 2.07(s, 3 H), 2.08(s, 3 H), 3.88(ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz,  $J_3 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 4.11(q,  $J=6.8$  Hz, 2 H), 4.19(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6a}$ ), 4.28(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.13~5.21(m, 2 H), 5.29~5.38(m, 2 H), 7.13(d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.55(dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1

H), 8.15(d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 8.34(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.61, 20.57, 20.60, 20.63, 20.66, 27.54, 61.87, 64.77, 68.325, 70.93, 72.27, 72.42, 99.24, 104.42, 112.56, 117.29, 118.25, 127.62, 130.39, 149.17, 151.13, 157.66, 160.29, 163.71, 169.09, 169.39, 170.21, 170.52。

5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖基)-3-氯)苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(5d): 淡黄色固体, 熔点191~192℃;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80(s, 6 H), 2.05(s, 3 H), 2.06(s, 3 H), 2.09(s, 3 H), 2.10(s, 3 H), 3.94(ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz,  $J_3 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 4.21(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6a}$ ), 4.30(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.15~5.23(m, 2 H), 5.30(t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H,  $\text{H}^1$ ), 5.38~5.42(m, 1 H), 7.21(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 8.03(dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1 H), 8.23(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 8.29(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.57, 20.61, 20.65, 27.67, 61.78, 68.08, 70.55, 72.25, 72.52, 99.22, 104.70, 114.06, 116.55, 124.52, 127.69, 134.45, 135.94, 155.56, 156.35, 159.78, 163.09, 169.09, 169.32, 170.15, 170.45。

5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖基)-3-硝基)苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(5e): 白色固体, 熔点195~197℃;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.81(s, 6 H), 2.05(s, 3 H), 2.07(s, 3 H), 2.10(s, 3 H), 2.12(s, 3 H), 3.96(ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz,  $J_3 = 2.8$  Hz, 1 H,  $\text{H}^5$ ), 4.24(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6a}$ ), 4.29(dd,  $J_1 = 12.4$  Hz,  $J_2 = 5.2$  Hz, 1 H,  $\text{H}^{6b}$ ), 5.20(t,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 5.27~5.32(m, 1 H), 5.32~5.37(m, 2 H), 7.39(d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 8.29(dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 2.4$  Hz, 1 H), 8.29(s, 1 H), 8.61(d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.48, 20.56, 20.67, 27.73, 27.75, 61.70, 67.91, 70.30, 72.08, 72.68, 99.39, 105.05, 115.98, 118.25, 126.95, 130.52, 138.88, 140.68, 152.42, 154.08, 159.51, 162.55, 169.12, 169.27, 170.15, 170.41。

#### 4. 结论

5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖基))苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮是一种天麻素中间体类似物。在MOITf的催化作用下,以乙醇为溶剂,通过自制的4-甲酰基苯基(2,3,4,6-O-四乙酰基)-β-D-葡萄糖苷和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮发生Knoevenagel缩合反应,有效合成了五种5-(4-(2,3,4,6-O-四乙酰基-β-D-葡萄糖基))苯基亚甲基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物,并确定了较好的反应条件:取4-甲酰基苯基(2,3,4,6-O-四乙酰基)-β-D-葡萄糖苷1.0 mmol,2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮1.2 mmol,MOITf 20 mol%,回流反应5.0~8.0 h,产品收率为76%~84%。该反应具有反应温和、操作简单,收率较高等优点。此外,MOITf催化剂的回收和重复使用方便,具有较好的催化活性和稳定性。

#### 致谢

国家科技攻关计划(2001BA323C)和江西省研究生创新基金项目(YC2015-B023)。

#### 参考文献

- [1] Zhao, J. P.; Pan, W. X.; Chen, W. X. *Nat. Prod. Res. Dev.* 1992, 4, 35(in Chinese).
- [2] Wang, Y. Y.; Tian, L. Y.; Yang, Y.; Sun, W. Y.; Wang, W. *Acta Pharmac. Sin.* 2017, 52, 378(in Chinese).
- [3] Zhu, Q. L.; Li, Y.; Li, J.; Tang, Q.; Guo, C. H.; Yi, S. F. *West China J. Pharm. Sci.* 2008, 23, 12 (in Chinese).
- [4] Bai, Y. F.; Yin, H.; Bi, H. P.; Zhang, Y. B.; Liu, T., Ma, Y. H. *Metab. Eng.* 2016, 35, 138.
- [5] Liu, H. -M.; Liu, H. -L.; Yuan, Y. -J.; Tang, X. R.; Ji, S. J. *Chin. J. Org. Chem.* 2003, 23, 1159(in Chinese).
- [6] Bruns, R.; Wernicke, A.; Koll, P. *Tetrahedron*, 1999, 55, 9793.
- [7] Huang, Z. -Z.; Wu, L. -L.; Huang, X. *Chin. J. Org. Chem.* 2000, 20, 88(in Chinese).
- [8] Abdallah-EI, A. S.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Synthesis* 1994, 26, 258.
- [9] Shital, S.; Gajanan, R.; Arjun, K.; Santosh, K.; Rajashri, S. *Helv. Chim. Acta*, 2011, 94, 1943.
- [10] Chakrabarty, M.; Mukherjee, R.; Chakrabarty, M.; Arima, S.; Harigaya, Y. *Lett. Org. Chem.* 2006, 3, 868.
- [11] Xu, Z. -H.; Lin, C. -H. *Chin. J. Org. Chem.* 2013, 33, 1154(in Chinese).
- [12] Shi, D. -Q.; Ni, S. -N.; Dou, G. -L. *Chin. J. Org. Chem.* 2009, 29, 788(in Chinese).
- [13] Peter, W.; Wilhelm, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 3772.
- [14] Plechkova, N.-V.; Seddon, K.-R. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 370, 123.
- [15] Liu, N. -N.; Chen, X.; Zhang, Q. -S.; Wu, Q. P. *Chin. J. Org. Chem.* 2014, 34, 1364(in Chinese).
- [16] Wen, H.; Lin, C. L.; Que, L.; Ge, H.; Ma, L.; Wan, H. Q.; Pen, W. L.; Wang, Z. H.; Song, H. C. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 166.
- [17] Lars, K.; Joachim, T. *J. Carbohydr. Chem.* 2003, 22, 9.
- [18] Xu, Z. H.; Zhang, H. F.; Xiong, Y. K.; Liu, D. Y.; Huang, Q. S. *Heterocycles*, 2016, 92, 2252.