



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102884035 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201080064851. 2

A61K 31/05(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 02. 25

A61P 31/04(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2012. 08. 27

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2010/025378 2010. 02. 25

US 2006140885 A1, 2006. 06. 29,

CN 1331968 A, 2002. 01. 23,

WO 02092726 A2, 2002. 11. 21,

CN 1723011 A, 2006. 01. 18,

(87) PCT国际申请的公布数据
W02011/106003 EN 2011. 09. 01

Mohamad R. Agharahimi 等. Synthesis of
(-)-Monoterpenylmagnolol and Magnolol. 《J.
Org. Chem. 》. 1995, 第 60 卷

(73) 专利权人 高露洁一棕榄公司
地址 美国纽约州

J. RONEBERG. Phenol Dehydrogenations VIII

专利权人 印度化工技术研究所

Synthesis of Magnolol. 《Acta Chem. Scand.
》. 1958, 第 12 卷

(72) 发明人 B. V. S. 雷迪 J. S. 亚达夫
R. 苏布拉曼亚姆

审查员 滕锦林

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 徐晶 林森

(51) Int. Cl.

C07C 37/055(2006. 01)

C07C 37/62(2006. 01)

C07C 39/21(2006. 01)

C07C 41/48(2006. 01)

C07C 41/52(2006. 01)

C07C 43/313(2006. 01)

C07C 43/30(2006. 01)

权利要求书4页 说明书10页

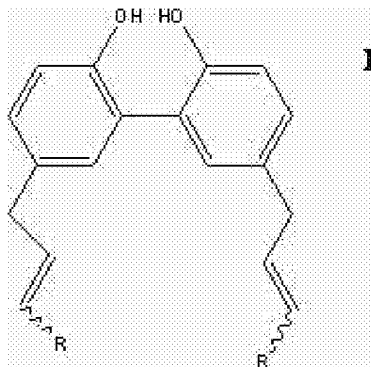
(54) 发明名称

厚朴酚及其类似化合物的合成

(57) 摘要

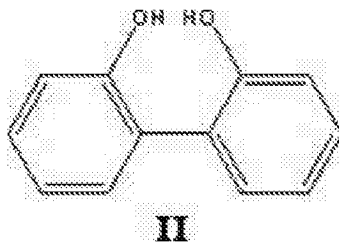
本发明描述了制备厚朴酚或其衍生物或类似物的方法。该方法包括得到 5, 5'-二烯丙基联苯-2, 2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物, 然后将 5, 5'-二烯丙基联苯-2, 2'-二酚的 MOM 醚转化为厚朴酚或其衍生物或类似物。

1. 一种制备式 (I) 化合物或其药学上或口腔可接受的盐的方法

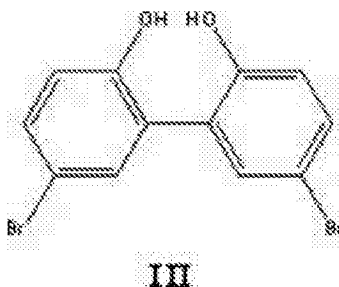


其中 R 代表 H、烷基、取代或未取代的苯基, 所述方法包括:

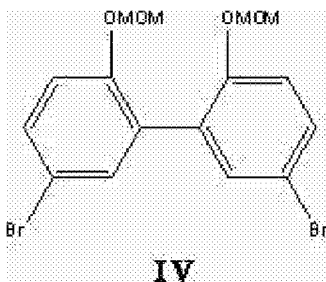
(a) 在有机溶剂中, 使式 (II) 化合物;



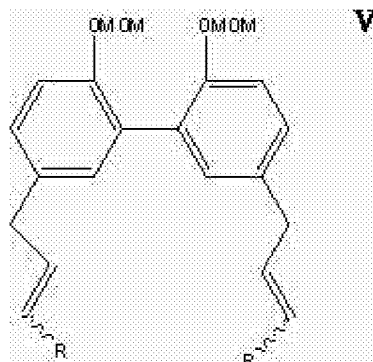
与溴反应, 得到式 (III) 化合物;



(b) 在有机溶剂中, 在有机碱的存在下, 使式 III 化合物与 MOM-Cl 反应, 得到式 (IV) 化合物;



(c) 在含镁和溴乙烷的有机溶剂中, 使式 IV 化合物与 $R-CH=CH-CH_2-Br$ 反应, 其中 R 定义同上, 得到式 V 化合物;



(d) 在有机溶剂中,将式 V 化合物用合适的脱保护试剂转化,得到式 I 化合物;和

(e) 任选,将式 I 化合物转化为其药学上或口腔可接受的盐。

2. 权利要求 1 的方法,其中 R 为氢。

3. 权利要求 1 的方法,其中 R 为甲基。

4. 权利要求 1 的方法,其中 R 为苯基。

5. 权利要求 1 的方法,其中 (a) 中所述有机溶剂为氯仿。

6. 权利要求 1 的方法,其中 (c) 中所述有机溶剂为四氢呋喃。

7. 权利要求 5 的方法,其中 (c) 中所述有机溶剂为四氢呋喃。

8. 权利要求 1 的方法,其中 (d) 中所述合适的脱保护试剂为三甲基氯硅烷。

9. 权利要求 7 的方法,其中 (d) 中所述合适的脱保护试剂为三甲基氯硅烷。

10. 一种制备厚朴酚 (5, 5' - 二烯丙基联苯 -2, 2' - 二酚) 的方法,所述方法包括:

(a) 使 2, 2' - 双酚与溴在氯仿中反应,得到 5, 5' - 二溴 -2, 2' - 双酚;

(b) 使 5, 5' - 二溴 -2, 2' - 双酚与甲氧基甲基氯 (MOM-Cl) 在含二异丙基乙胺的二氯甲烷中反应,得到 5, 5' - 二溴 -2, 2' - 双酚的 MOM 醚;

(c) 使所述 5, 5' - 二溴 -2, 2' - 双酚的 MOM 醚与烯丙基溴在含镁和溴乙烷的四氢呋喃中反应,得到 5, 5' - 二烯丙基联苯 -2, 2' - 二酚的 MOM 醚;

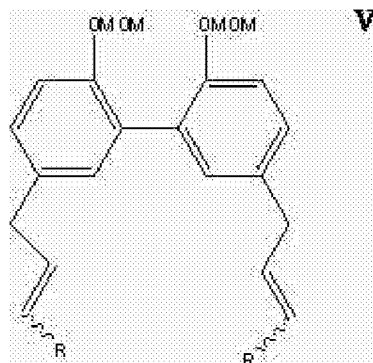
(d) 将所述 5, 5' - 二烯丙基联苯 -2, 2' - 二酚的 MOM 醚用合适的脱保护试剂转化,得到厚朴酚;和

(e) 任选,将厚朴酚转化为其药学上或口腔可接受的盐。

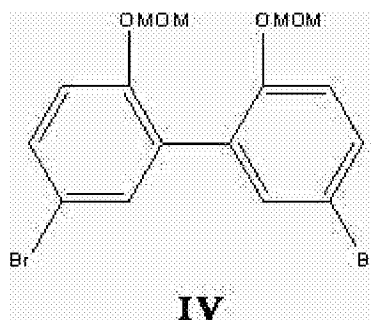
11. 权利要求 10 的方法,其中 (c) 的反应在室温下进行。

12. 权利要求 10 的方法,其中 (d) 中所述合适的脱保护试剂为三甲基氯硅烷。

13. 一种制备式 V 化合物的方法,

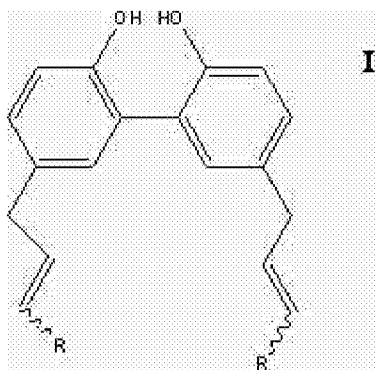


所述方法包括在有机溶剂中,使式 IV 化合物

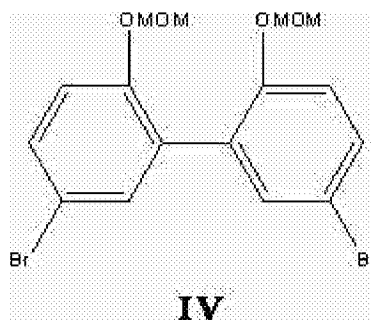


与 $R-CH=CH-CH_2-Br$ 反应足量时间,得到式 V 化合物,其中 R 代表 H、烷基、取代或未取代的苯基。

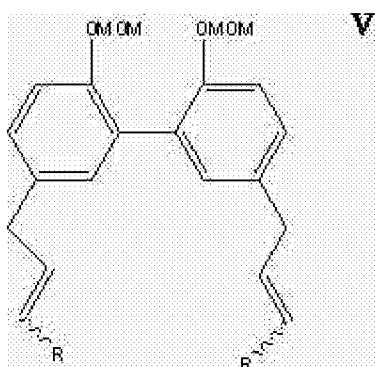
14. 权利要求 13 的方法,其中所述有机溶剂为四氢呋喃。
15. 权利要求 14 的方法,其中所述反应与镁和溴乙烷一起进行,以实现偶合。
16. 权利要求 15 的方法,其中所述反应在室温下进行。
17. 权利要求 15 的方法,其中镁与溴乙烷的摩尔比为 2 比 1。
18. 权利要求 16 的方法,其中 R 为氢。
19. 一种制备式 I 化合物的方法,



所述方法包括在有机溶剂中,使式 IV 化合物



与 $R-CH=CH-CH_2-Br$ 反应足量时间,得到式 V 化合物,



其中 R 代表 H、烷基、取代或未取代的苯基,将式 V 化合物转化为式 I 化合物。

20. 权利要求 19 的方法,其中使式 V 化合物与三甲基氯硅烷在甲醇中反应,以得到式 I 化合物。

21. 权利要求 20 的方法,其中 R 为氢。

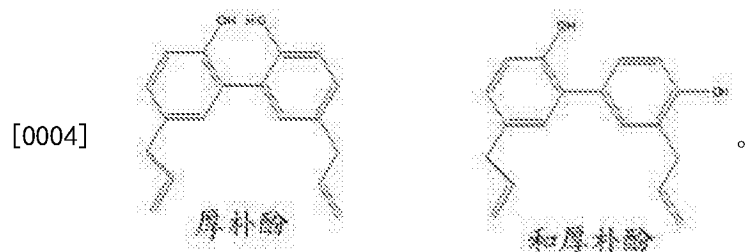
厚朴酚及其类似化合物的合成

发明领域

[0001] 本发明实施方案涉及制备厚朴酚或其类似化合物的方法。此类实施方案还涉及药学上或口腔可接受的组合物,所述组合物包含按本文中所述方法制备的厚朴酚或其类似化合物。

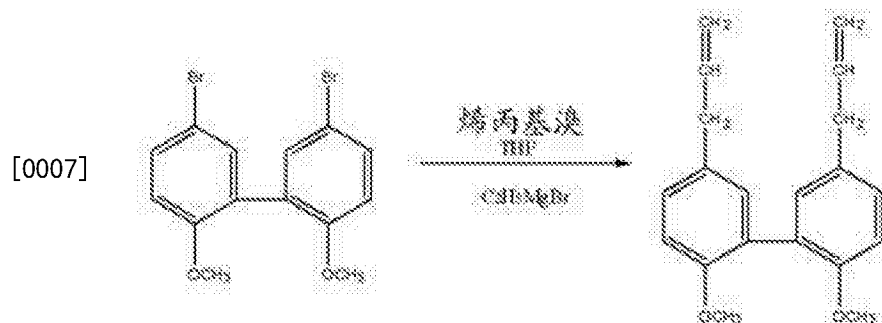
[0002] 发明背景

[0003] 厚朴酚(5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚或5,5'-二烯丙基-2,2'-双酚)与和厚朴酚一起是在木兰属植物提取物中发现的主要成分。在本领域中公认,其中木兰属植物提取物发现具有在组合物中的用途,所述组合物用于治疗与细菌和/或炎症有关的口腔疾病。例如,参见美国专利号6,544,409和美国专利申请公布号U. S. 2006/0,140,885,它们的公开内容通过引用全文结合到本文中



[0005] 研究进一步表明,除其抗菌和抗炎活性外,厚朴酚作为独立的活性物质还在其它药理学过程中起到重要作用。例如,厚朴酚已显示具有防止心肌梗塞和再灌注损伤的有益能力。在皮质神经元-星型细胞混合培养物中,厚朴酚还显示出防止KCN导致的神经元化学缺氧。据更近期报道,厚朴酚具有比 α -生育酚大1000倍的抗氧化剂活性,提示厚朴酚在食物和药物应用中的巨大潜力。所有这些不同用途表明,对于质优价廉的厚朴酚存在巨大的需求。参见Wen-Hsin Huang等, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, 2006, 58, 115-122; Min-Min Lee等, *Chinese Journal of Physiology*, 2000, 43, 61-67。

[0006] 近来,在本领域中报道了几种制备厚朴酚的合成方法,J. Runeberg在 *Acta Chem Scand*, 1958, 12, 188-192中发表的论文阐述了其中一种方法,其中在四氢呋喃(THF)中,在乙基溴化镁的存在下,使关键反应物5,5'-二溴-2,2'-双酚的甲基醚与烯丙基溴反应,得到下示的5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的甲基醚:



[0008] 该反应需要回流条件,且得到的需要的产物收率低。而且,除去5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的甲基醚的甲基导致得到厚朴酚的后续步骤需要甚至更高的温度,且反应

混合物难以分离和纯化,因而厚朴酚的收率低。

[0009] 本领域中报道的制备厚朴酚的其它合成方法也存在类似问题,例如低收率、纯化困难、合成成本高和 / 或不具备工业化规模生产实用性或与工业化规模生产不相匹配。参见,例如 Wen-Hsin Huang 等, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, 2006, 58, 115-122 ;和 Wenxin Gu 等, *Tetrahedron:Asymmetry*, 1998, 9, 1377-1380。因此,本领域中存在现实的需要开发合成方法,来制备质优价廉的厚朴酚及其衍生物和类似物。

[0010] 发明概述

[0011] 在一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚 (5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚) 或其类似化合物的方法,该方法包括在室温下,在有机溶剂中,使 2,2'-双酚与溴反应,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚,然后,在有机溶剂中,在有机碱的存在下,将 5,5'-二溴-2,2'-双酚的两个羟基用甲氧基甲基氯 (MOM-Cl) 保护,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚,再在含镁和溴乙烷的有机溶剂中,使 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚与取代或未取代的烯丙基溴反应,完成偶合,从而得到 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物,将 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物用合适的试剂转化,得到厚朴酚或其衍生物或类似物。

[0012] 在另一个实施方案中,本发明包括制备 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚的方法,该方法包括在室温下,在有机溶剂中,使 2,2'-双酚与溴反应,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚,然后,在有机溶剂中,在有机碱的存在下,将 5,5'-二溴-2,2'-双酚的两个羟基用甲氧基甲基氯 (MOM-Cl) 保护,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚,再在含镁和溴乙烷的有机溶剂中,使 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚与取代或未取代的烯丙基溴反应,完成偶合,从而得到 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其类似化合物。

[0013] 在又另一个实施方案中,本发明包括 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物中间体化合物。

[0014] 在又再一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚 (5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚) 或其衍生物或类似物的方法,该方法包括得到 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物中间体化合物,将 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物用合适试剂转化,得到厚朴酚或其衍生物或类似物。

[0015] 在又再一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚 (5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚) 或其衍生物或类似物的方法,该方法包括将 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物用合适试剂转化,得到厚朴酚或其衍生物或类似物。

[0016] 在另一个实施方案中,本发明包括一种组合物,该组合物包含口腔或药理学上可接受的载体和按上述任一种方法制备的有效量的厚朴酚或其衍生物或类似物。

[0017] 发明详述

[0018] 在浏览本文中阐明的本发明描述时,必须将以下定义和非限制性准则考虑在内。本文中使用的标题 (例如“背景”和“概述”) 和小标题 (例如“组合物”和“方法”) 仅用于在本发明公开范围内对主题的概括性组织,并无意限制本发明的公开内容或其任何方面。具体而言,“背景”中公开的主题可包括本发明范围内的技术方面,可能并不构成现有技术的记载。“概述”中公开的主题不是穷尽性或完全公开本发明或其任何实施方案的整个范围。本说明书的章节内的作为具有特定用途 (例如作为“活性”或“载体”成分) 的材料的

分类或论述的目的是为了便利,不应从中得出以下结论:当其用于任何给定的组合物时,该材料必须或仅仅按其在本文中的分类起作用。

[0019] 本文中参考文献的引用不构成那些参考文献是现有技术或与本文中公开的本发明的专利性有任何关联的认可。导言中引用的参考文献内容的任何论述仅用于提供参考文献作者声称的一般性概述,不构成对此类参考文献内容的准确性的认可。

[0020] 当指明本发明的实施方案时,描述和具体实施例仅用于说明目的,并不打算限制本发明的范围。另外,记载多个具有所述特征的实施方案不打算排除具有另外特征的其它实施方案,或加入所述特征的不同组合的其它实施方案。用于说明如何制备和使用本发明组合物和方法的目的,提供具体实施例,除另有明确说明外,所提供的实施例不是本发明给定实施方案具有或不具有、已制备或测试的代表。

[0021] 在本文全文中使用的范围用作描述在该范围内的各个数值和每个数值的简略形式。可选择该范围内的任何数值作为该范围的终值。另外,本文中引用的所有参考文献通过引用全文结合到本文中。当本发明公开内容中的定义与引用的参考文献中的定义相冲突时,以本发明公开内容为准。

[0022] 除另有说明外,在此处和本说明书其他地方中表述的所有百分率和数量应理解是指重量百分率。给出的数量按材料的有效重量计。无论是指成分的相应量还是实施方案的其它特征,本文中记载的具体数值用于表示该数值增加或减少一定程度的变量,用以说明测量误差。例如,假定本领域普通技术人员会认识和理解测量误差度,10% 的量可包括 9.5% 或 10.5%。

[0023] 本文中使用的术语“烷基”表示优选含 1-10 个碳原子的直链或支链烃链。此类烷基的示例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基以及戊基和己基的合适的异构体,其中优选甲基。

[0024] 本文中使用的术语“取代或未取代的苯基”描述其苯环根据需要被取代一次或多次的苯基。另外,术语“取代的”表示指定原子上的任何一个或多个氢被所选择的指定基团置换,前提是该指定原子的正常价未超出,并且该取代导致稳定的化合物。

[0025] 本文中使用的术语“包含”表示其它步骤和其它成分不影响可利用的最终结果。术语“包含”包括表述“由...组成”和“基本上由...组成”。使用的单数标识符例如“该”、“一个”或“一种”不仅限于单一成分的使用,而是可包括多种成分。

[0026] 本文中使用的术语“室温”表示典型实验室的环境温度,该温度通常为约标准温度和压力 (STP) 的温度。本文中使用的“纯化的”或“分离的”化合物表示,该化合物已从形成其的反应混合物中分离出来。

[0027] 本文中使用的术语“增加的压力”是指本领域技术人员通常理解的 1 大气压以上的压力。相反,本文中使用的术语“减少的压力”表示本领域技术人员通常理解的 1 大气压以下的压力。

[0028] 本文中使用的表述“载体”或在本说明书中全文中使用的“口腔可接受的载体”表示用于本文的任何安全和有效的材料。此类材料包括水、溶剂等,它们可含保湿剂例如甘油、山梨醇、木糖醇等。载体或口腔可接受的载体也可包括本领域技术人员通常可接受的其它成分。

[0029] 本文中使用的短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内适用于与人类

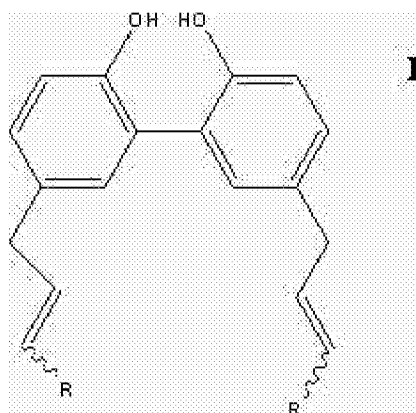
和动物组织接触无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险相匹配的那些化合物、材料、组合物、载体和/或剂量形式。

[0030] 本文中使用的“药学上可接受的盐”是指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制成其酸式盐或碱式盐进行修饰。药学上可接受盐的示例包括但不限于碱性残基例如胺、碱金属的无机或有机酸盐、或酸性残基例如羧酸的有机盐等。

[0031] 本文中使用的术语“有效量”是指当作为活性成分单独或联合给予时有有效的本发明化合物或化合物组合的量。

[0032] 本发明提供高性价比、具有容易的后处理和纯化方法和具有与制备活性物质厚朴酚及其衍生物或类似物按比例放大相匹配的化学合成顺序。通过导致高质量终产物的简单和高收率的合成步骤,该化学合成顺序容易大规模的重现。本发明实施方案包括制备式 (I) 化合物或其药学上或口腔可接受的盐的方法

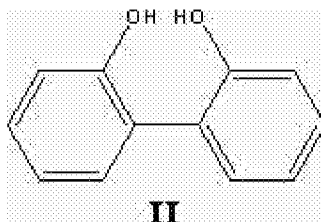
[0033]



[0034] 其中 R 代表 H、烷基、取代或未取代的苯基。因此,厚朴酚的衍生物和类似物包括其中 R 不为 H 的那些化合物。该方法优选包括:

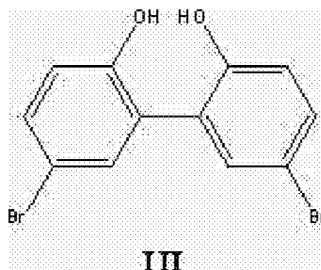
[0035] (a) 在有机溶剂中,使式 (II) 化合物

[0036]



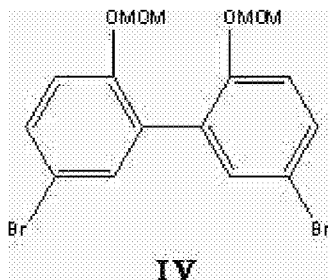
[0037] 与溴反应,得到式 (III) 化合物

[0038]



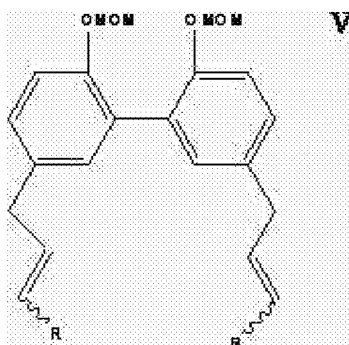
[0039] (b) 在有机溶剂中,在有机碱的存在下,使式 III 化合物与 MOM-Cl 反应,得到式 (IV) 化合物

[0040]



[0041] (c) 在含镁和溴乙烷的有机溶剂中,使式 IV 化合物与 $R-CH=CH-CH_2-Br$ 反应有效量的时间,其中 R 定义同上,实现偶合,得到式 V 化合物

[0042]



[0043] (d) 在有机溶剂中,将式 V 化合物用合适试剂转化,得到式 I 化合物,

[0044] (e) 任选,将式 I 化合物转化为其药学上或口腔可接受的盐。

[0045] 在一个优选的实施方案中,本发明包括制备其中 R 为氢的厚朴酚,或其中 R 为甲基或苯基的厚朴酚的衍生物或类似物的方法。更优选,本发明包括制备其中 R 为氢的厚朴酚的方法。

[0046] 在另一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚或其衍生物或类似物的方法,其中第一步包括在室温下,在有机溶剂中使 2, 2'-双酚与溴反应,所述有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、乙醚、己烷、丙酮、甲醇、乙醇、苯、甲苯。更优选,有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、甲醇。

[0047] 在又另一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚或其衍生物或类似物的方法,其中在有机溶剂中,在有机碱的存在下,用甲氧基甲基氯 (MOM-Cl) 保护 5, 5'-二溴-2, 2'-双酚的两个羟基的步骤包括使用有机碱,所述有机碱选自三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、哌啶、二甲基吡啶、咪唑。更优选,有机碱选自二异丙基乙胺、吡啶、哌啶和二甲基吡啶。

[0048] 在又再一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚或其衍生物或类似物的方法,其中用于除去 MOM 基团的合适试剂选自卤化硼、碘化三甲基硅烷和三甲基氯硅烷 (TMS-Cl)。更优选,试剂为三甲基氯硅烷 (TMS-Cl)。本领域技术人员能用本文中提供的准则确定能除去 MOM 基团 (或使含 MOM 的衍生物脱保护) 的合适试剂。

[0049] 可使反应进行至足以得到需要的产物的时间。“足够”量的时间部分取决于需要的反应程度和反应条件例如温度。本领域普通技术人员可容易地监测反应,以确定何时达到足够量的时间。优选的时间量通常为约 30 分钟 - 约 48 小时,优选约 24 小时。

[0050] 优选的本发明实施方案包括制备厚朴酚 (5, 5'-二烯丙基联苯-2, 2'-二酚) 或其衍生物或类似物的方法,该方法包括在有机溶剂例如氯仿中使 2, 2'-双酚与溴反应,得

到 5,5'-二溴-2,2'-双酚,然后在有机溶剂例如二氯甲烷中,在有机碱例如二异丙基乙胺的存在下,将 5,5'-二溴-2,2'-双酚的两个羟基用甲氧基甲基氯(MOM-Cl)保护,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚,再在有机溶剂例如含镁和溴乙烷的四氢呋喃中,使 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚与取代或未取代的烯丙基溴反应,完成偶合,得到 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物(取决于烯丙基溴是否被非氢的基团取代),在有机溶剂例如甲醇中,将 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其类似化合物用合适的脱保护试剂例如三甲基氯硅烷(TMS-Cl)转化,得到厚朴酚或其衍生物或类似物。本领域普通技术人员可任选将厚朴酚或其衍生物或类似物转化为它们的口腔或药学上可接受的盐。

[0051] 在另一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚的方法,该方法包括使 2,2'-双酚与溴在氯仿中反应,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚,然后在二氯甲烷中,在二异丙基乙胺的存在下,将 5,5'-二溴-2,2'-双酚的两个羟基用甲氧基甲基氯(MOM-Cl)保护,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚,再在含镁和溴乙烷的四氢呋喃中,使 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚与烯丙基溴反应,完成偶合,得到 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚,将 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚用三甲基氯硅烷(TMS-Cl)在甲醇中转化,得到厚朴酚。本领域普通技术人员可任选将厚朴酚转化为其口腔或药学上可接受的盐。

[0052] 在又一个实施方案中,本发明包括制备 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物的方法,该方法包括在室温下,在有机溶剂例如氯仿中,使 2,2'-双酚与溴反应,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚,然后在有机溶剂例如二氯甲烷中,在有机碱例如二异丙基乙胺的存在下,将 5,5'-二溴-2,2'-双酚的两个羟基用甲氧基甲基氯(MOM-Cl)保护,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚,再在有机溶剂例如含镁和溴乙烷的四氢呋喃中,使 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚与取代或未取代的烯丙基溴反应,完成偶合,得到 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物。

[0053] 在再一个实施方案中,本发明包括制备 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚的方法,该方法包括在室温下,使 2,2'-双酚与溴在氯仿中反应,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚,然后在二异丙基乙胺的存在下,将 5,5'-二溴-2,2'-双酚的两个羟基用甲氧基甲基氯(MOM-Cl)在二氯甲烷中保护,得到 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚,再通过引入镁屑和溴乙烷使 5,5'-二溴-2,2'-双酚的 MOM 醚与烯丙基溴在四氢呋喃中反应,得到 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚。

[0054] 在又一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚(5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚)或其衍生物或类似物的方法,该方法包括得到 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物,将 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物转化为厚朴酚或其衍生物或类似物。

[0055] 在又一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚的方法,该方法包括得到 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚,将 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚用三甲基氯硅烷(TMS-Cl)在甲醇中转化,得到厚朴酚。

[0056] 在又一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚(5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚)或其衍生物或类似物的方法,该方法包括将 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚或其衍生物或类似物在有机溶剂中用合适试剂转化,得到厚朴酚或其衍生物或类似物。

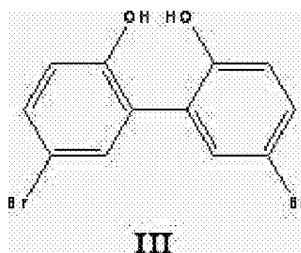
[0057] 在又一个实施方案中,本发明包括制备厚朴酚(5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚)的方法,该方法包括将5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的MOM醚在甲醇中用三甲基氯硅烷转化,得到厚朴酚。在另一个实施方案中,本发明包括一种组合物,该组合物包含口腔或药学上可接受的载体和有效量的按本文中所述任何方法制备的厚朴酚或其衍生物或类似物。在另一个实施方案中,本发明包括一种组合物,该组合物包含口腔或药学上可接受的载体和有效量的按本文中所述任何方法制备的厚朴酚。

[0058] 本发明具体实施方案

[0059] 以下实施例用于说明制备厚朴酚或其衍生物或类似物的方法的具体实施方案。

[0060] 5,5'-二溴-2,2'-双酚(式III)的制备

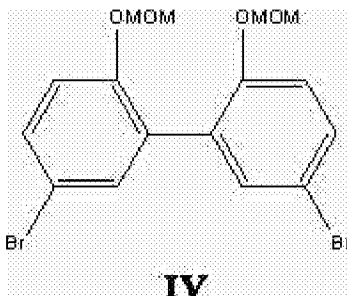
[0061]



[0062] 在室温下,搅拌下,向2,2'-双酚(1.0g, 5.3 mmol)的氯仿(20 mL)溶液中按滴加方式缓慢加入溴(1.97 mL, 16.1 mmol)的氯仿(10 mL)溶液。2h后,将反应混合物用10%亚硫酸氢钠淬灭,然后用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩。得到的粗残渣经闪柱层析纯化,得到5,5'-二溴-2,2'-双酚1.72 g, (93% 收率),为白色固体, m. p. 186-189°C。

[0063] 5,5'-二溴-2,2'-双酚的MOM醚(式IV)的制备

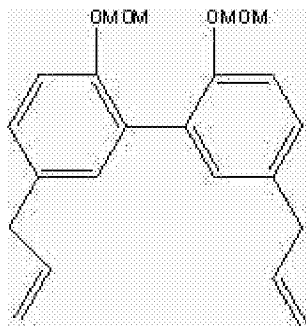
[0064]



[0065] 在0°C下,将5,5'-二溴-2,2'-双酚(1.0 g, 2.9 mmol)的无水二氯甲烷溶液加入二异丙基乙胺(7.3ml, 21.5 mmol)。将得到的溶液搅拌30 min,然后在相同温度下加入MOM-Cl(1.7 mL, 10.75 mmol)。将混合物搅拌过夜,然后用水淬灭。将含水层用二氯甲烷(2×50 mL)萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,减压浓缩。得到的粗产物经闪柱层析纯化,得到MOM醚1.19 g (95% 收率),为白色固体, m. p. 120-122。

[0066] 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚的MOM醚的制备

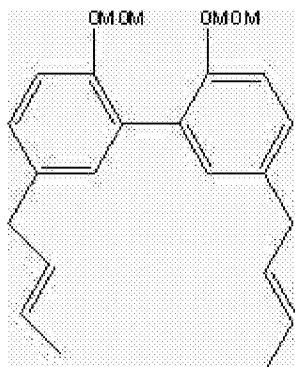
[0067]



[0068] 在氮气氛围下,将溴乙烷 (0.34 mL, 4.64 mmol) 溶液分批加入到四氢呋喃 (10 mL) 中的镁屑 (0.222 g, 9.3 mmol) 中,当所有溴乙烷反应后 (剩下一半镁),将反应混合物在冰浴中冷却,在氮气氛围下,缓慢滴加 5,5'-二溴-2,2'-双酚 (1.0 g, 2.32 mmol) 的 MOM 醚的无水 THF (20 mL) 溶液。将得到的混合物在室温下搅拌 24h,然后在 0℃ 下缓慢加入烯丙基溴 (2 mL)。将混合物在室温下再搅拌 3h,然后用氯化铵溶液 (15 mL) 淬灭。将含水层用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,减压浓缩。得到的粗产物经闪柱层析纯化,得到纯的烯丙基衍生物 0.59 g, 80% 收率,为无色液体。

[0069] 5,5'-二((E)-丁-2-烯基)-2,2'-二(甲氧基甲氧基)-联苯的 MOM 醚的制备

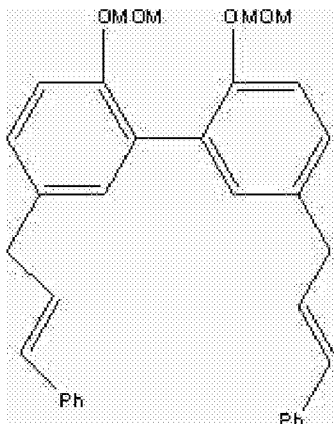
[0070]



[0071] 5,5'-二((E)-丁-2-烯基)联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚的合成按类似于所述厚朴酚的 MOM 醚的合成进行,得到 5,5'-二((E)-丁-2-烯基)联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚,70% 收率。

[0072] 5,5'-二肉桂基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚的制备

[0073]

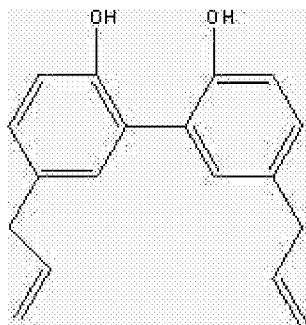


[0074] 5,5'-二肉桂基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚的合成也按类似于所述厚朴酚的 MOM 醚

的合成进行,得到 5,5'-二肉桂基联苯-2,2'-二酚的 MOM 醚,72% 收率。

[0075] 5,5'-二烯丙基联苯-2,2'-二酚(厚朴酚)的制备

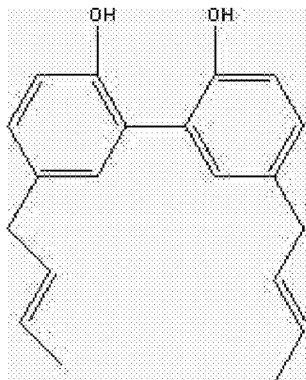
[0076]



[0077] 在 0℃下,搅拌下,向 5,5'-二烯丙基-2,2'-双酚的 MOM 醚(1 g, 2.8 mmol) 的甲醇(10 mL) 溶液中滴加 TMSCl (0.35 mL, 2.8 mmol)。将得到的溶液在 25℃下搅拌 1h。经 TLC 证实反应完成后,将混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯(2×50 mL) 萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩。得到的粗产物经闪柱层析纯化,得到纯的厚朴酚 0.6 g, (90% 收率),为白色固体, m. p. 101-103℃。

[0078] 5,5'-二((E)-丁-2-烯基)联苯-2,2'-二酚的制备

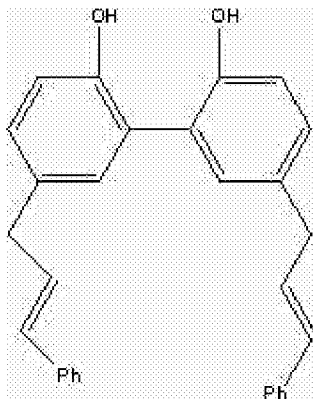
[0079]



[0080] 5,5'-二((E)-丁-2-烯基)联苯-2,2'-二酚的合成也按类似于所述厚朴酚的合成进行,得到 5,5'-二((E)-丁-2-烯基)联苯-2,2'-二酚,91% 收率。

[0081] 5,5'-二肉桂基联苯-2,2'-二酚的制备

[0082]



[0083] 5,5'-二肉桂基联苯-2,2'-二酚的合成也按类似于所述厚朴酚的合成进行,得到 5,5'-二肉桂基联苯-2,2'-二酚,89% 收率。

[0084] 以上通过参考说明性实施例描述了本发明,但应理解,本发明不限于公开的实施方案。看过本说明书的本领域技术人员想到的变更和改进也在由权利要求限定的本发明范围内。