

茼蒿素类似物的分子多样性 2 - (Z) - 亚苄基 - 1,6,9 - 三氧杂螺环[4,5]癸 - 3 - 烯类化合物的合成

范俊发 尹标林 张瑜峰 吴毓林* 伍贻康

(中国科学院上海有机化学研究所 生命有机化学国家重点研究室 上海 200032)

摘要 有多种生物活性的茼蒿素类似物是一类具有螺环缩酮烯醚独特结构的化合物. 本文报道用糠醇为原料, 以我们的呋喃二醇脱水 - 螺环缩酮化反应为关键反应, 合成了一类三氧杂螺环 - [4,5] - 癸烯类的新型茼蒿素类似物. 为这类化合物的分子多样性开辟了新的途径.

关键词 螺环缩酮, 茼蒿素类似物, 呋喃二醇, 拒食剂

Molecular Diversity of Tonghaosu Analogs Synthesis of 2 - (Z) - Benzylidene - 1,6,9 - trioxaspiro[4,5]dec - 3 - ene

FAN Jun - Fa YIN Biao - Lin ZHANG Yu - Feng WU Yu - Lin* WU Yi - Kang

(State Key Laboratory of Bio - organic & Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200032)

Abstract By using the dehydration - spiroketalization of corresponding furanyldiols discovered in our laboratory as the key reaction to construct the trioxaspiro[4,5]dec - 3 - ene nucleus, we have developed a practical synthetic route to Tonghaosu analogs, a class of compounds characterized by a unique spiroketal enol ether motif, and thus created an expeditious access to the molecular diversity of this type of substances that already show interesting activities in preliminary biological tests.

Keywords spiroketal, tonghaosu analogs, furanyldiol, antifeedant

茼蒿 (*Chrysanthemum segetum* L.) 是我国春秋二季极普通的蔬菜. 我们曾发现由茼蒿获得的一些精油馏分具有明显的昆虫 (青菜虫) 拒食活性. 在这些馏分中除一些已知的萜烯类化合物和芳环类之外,^[1] 还含有一螺环烯醚类化合物, 我们命名为茼蒿素 (1). 化合物 1 和其类似物 2, 3, 4 也曾为其它实验室由类似的植物 *Chrysanthemum coronarium* L. 和其它 *Athemdeae* 族植物中分得^[2]. 茼蒿素曾被报道对家蚕

有拒食活性^[3a] 以及其它生物活性, 如: 解痉作用、消炎作用等^[3b, 3c].

60 年代 Bohlmann 曾报道茼蒿素的合成, 但是收率甚低.^[4] 后来 Tu^[5] 和 Toshima^[6] 也曾提及茼蒿素的合成, 但他们均未合成得目标化合物. 我们小组根据分离时所发现的茼蒿素性质, 设计并成功实现了茼蒿素的简捷高效合成, 并且将此方法扩展至一系列茼蒿素类似物的合成.^[7]

* E - mail: ylwu@pub.sioc.ac.cn

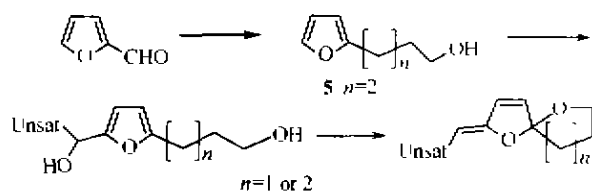
收稿日期: 2001 - 06 - 29, 修回日期: 2001 - 07 - 30, 定稿日期: 2001 - 09 - 13. 国家自然科学基金 (29672038, 20072043), 科学院基金 (KJ - 95 - A1 - 504) 和科技部项目 (970211006 - 6, G2000077502) 资助

(Received June 29, 2001. Revised July 30, 2001. Accepted September 13, 2001.)



图1 茛蒿素和它的天然类似物

Fig.1 Tonghaosu and its natural analogs



图式1 茛蒿素类似物的通用合成策略

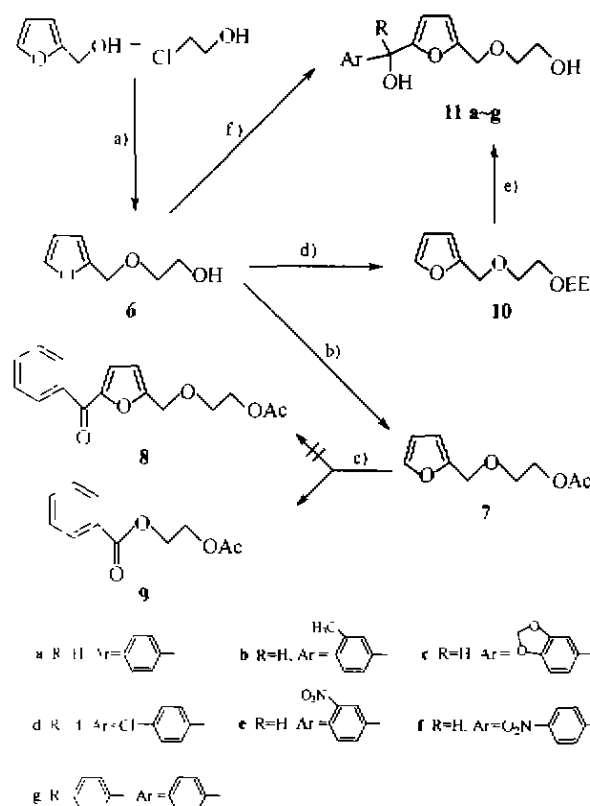
Scheme 1 The general synthesis strategy for tonghaosu analogs.

在此基础上,我们设计了利用这一合成策略来建立起一含有螺环烯醇结构单元的化合物库,用以结构-生物活性关系的研究.本文将报道这类化合物库中三氧杂螺环-[4,5]-茛蒿类化合物的合成工作.

天然产物中除带有[4,4]螺环结构外,还有带[4,5]螺环结构的,如化合物2和4.我们小组也已经完成了它们的合成工作^[17],同样是采用经呋喃二醇化合物脱水关环的方法,只是所需的呋喃丁醇需呋喃丙醇作原料经由四步反应制备^[8a]或由呋喃合成^[8b].为了方便大量地合成具有[4,5]螺环结构的茛蒿素类似物,测定它们的结构和活性的关系,我们将较难得到的呋喃丁醇5换成较易制备的化合物6,结合改进后的螺环合成方法即可合成至三氧杂六元环的茛蒿素类似物.

以方便易得的糠醇和氯乙醇为原料,在相转移催化条件下经氢氧化钠水溶液作用^[9],可以70%的产率得到化合物6^[10].由化合物6出发首先我们试图用乙酰基保护其羟基,参照呋喃丙醇的方法^[11],经由Friedel-Crafts酰化反应,还原和脱保护反应得到呋喃二醇化合物,再脱水关环合成至三氧杂[4,5]螺环化合物.但是苯甲酰氯与化合物7反应时,没得到化合物8,而是以50%的产率得到化合物9.原因可能是化合物7中的醚键在路易斯酸催化下断裂后再与酰氯作用形成了化合物9.为此我们改变途径将化合物6在PPTS催化下,用乙烯基乙醚保护羟基得到化合物10,再与丁基锂作用形成呋喃锂,然后与芳香醛或酮作用后脱去保护得到呋喃二醇化合物

11.用这一方法自10合成了一批代表性的化合物11,产率在70%~90%之间.后来发现化合物6可直接反应获得11,但此时需多用1当量的丁基锂.总的结果见图式2和表1.



图式2 试剂和条件

- a) 50% NaOH, THF/H₂O, Bu₄NBr, 70%;
 b) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C, 室温, 97%;
 c) PhCOCl, Cat. ZnCl₂, ClCH₂CH₂Cl, 回流 4 h, 50%;
 d) Vinyl ethylether, PPTS, CH₂Cl₂, 室温, 95%;
 e) *n*-BuLi, THF, -78°C, ArCOR, H⁺, 室温;
 f) 2.4 equiv *n*-BuLi, THF, -78°C, ArCOR

Scheme 2 Reagents and condition

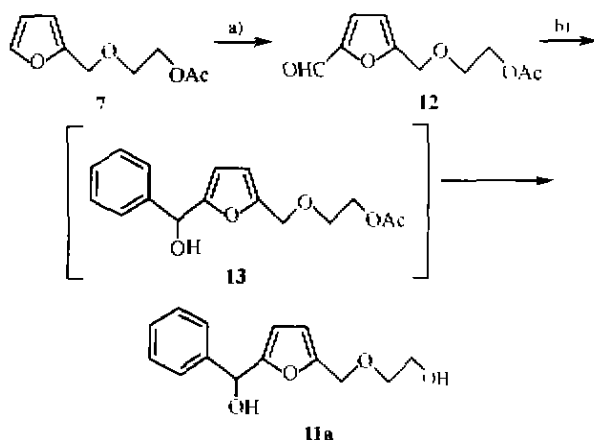
- a) 50% NaOH, THF/H₂O, Bu₄NBr, 70%;
 b) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C - r.t., 97%;
 c) PhCOCl, Cat. ZnCl₂, ClCH₂CH₂Cl, reflux 4 h, 50%;
 d) Vinyl ethylether, PPTS, CH₂Cl₂, r.t., 95%;
 e) *n*-BuLi, THF, -78°C, ArCOR, H⁺, r.t.;
 f) 2.4 equiv *n*-BuLi, THF, -78°C, ArCOR

表 1 呋喃二醇的合成

Table 1 Syntheses of furanyldiols

| Entry | Aldehyde or Ketone | Furanyldiol | Yield(%) | Note |
|-------|------------------------------|-------------|----------|--------|
| 1 | Benzaldehyde | 11a | 81 | |
| 2 | Benzaldehyde | 11a | 76 | From 6 |
| 3 | <i>m</i> -Methylbenzaldehyde | 11b | 70 | |
| 4 | Piperonal | 11c | 74 | |
| 5 | <i>p</i> -Chlorobenzaldehyde | 11d | 85 | |
| 6 | <i>m</i> -Nitrobenzaldehyde | 11e | 74 | |
| 7 | <i>p</i> -Nitrobenzaldehyde | 11f | 77 | From 6 |
| 8 | Benzophenone | 11g | 91 | |

也可以采用另一途径,这时化合物 7 可利用 Vilsmeier-Hack 反应转化为化合物 12^[12],然后在苯基锂的作用下生成中间化合物 13,反应同时脱去保护基后也可以得到呋喃二醇化合物 11a。



图式 3 试剂和条件

Scheme 3 Reagents and conditions

- a) POCl_3 , DMF, CH_2Cl_2 , 0°C , -r.t., 95%,
b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$, THF, -78°C , 80.5%

以上呋喃二醇类化合物参照我们在丙醇或丁醇边链时的情况进行脱水-螺环缩酮化反应^[7],由此化合物 11 以甲苯作溶剂,在 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的作用下均能顺利脱水关环得到氧杂六员环茛蒿素类似物,反应结果见表 2。

总之,利用我们所发展的呋喃二醇脱水-螺环缩酮化反应,将其扩展到了氧杂丁醇类底物,顺利获得了一类新的螺环缩酮烯醚化合物,为茛蒿素类化合物库又增加了一种分子多样性。昆虫拒食活性初步测试显示这些化合物与其单氧杂五元环的类似物具有相似的作用。合成更多这类化合物和由此进一步反应发展分子多样性的工作正在进行中。

表 2 氧杂螺环缩酮烯醚的合成

Table 2 Synthesis of oxaspiroketal enol ethers

| Entry | R | Ar | Yield(%) of 14 |
|-------|--------|--------------------------|----------------|
| 1 | H | Phenyl | 90, 14a |
| 2 | H | <i>m</i> -Methylphenyl | 90, 14b |
| 3 | H | 3,4-Methylenedioxyphenyl | 95, 14c |
| 4 | H | <i>p</i> -Chlorophenyl | 94, 14d |
| 5 | H | <i>m</i> -Nitrophenyl | 97, 14e |
| 6 | H | <i>p</i> -Nitrophenyl | 92, 14f |
| 7 | Phenyl | Phenyl | 96, 14g |

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

熔沸点未经校正,红外光谱由 Shimadzu IR-440, Perkin-Elmer 983 或 Digilab FTIR 型红外光谱仪测定,核磁共振由 Varian EM-360A, EM-390 或 AMX-300 型等核磁共振仪测定,质谱由 HP-5989A 型质谱仪测定,高分辨质谱由 Finnigan MAT 型仪器测定,元素分析由本所分析测试中心测定,快速柱层析均在硅胶 H(400 目)或者中性氧化铝(300 目)上进行,文中“PE”表示层析用石油醚,为沸程 60~90℃,“EA”表示层析用乙酸乙酯。

1.2 化合物的合成

2-呋喃甲氧基乙醇(6)的合成:

在 250 mL 的三颈瓶内加入 4.9 g(50 mmol)的糠醇和 100 mL 的四氢呋喃,充分搅拌均匀,室温下滴入 5 mL 50% 的 NaOH 溶液,滴完后加入 1.5 g 四丁基溴化铵,加热体系至 60°C 并缓慢滴入 4.4 g(55 mmol)氯乙醇的四氢呋喃溶液(10 mL),滴完后,继续在该温度下充分搅拌使之反应 4 h,体系中产生乳白色的沉淀状物质,即表示发生了反应,生成了产物和氯化钠,冷却体系至 0°C ,室温用 10% 的盐酸小心中和体系至中性,萃取分离出有机相,水相再用乙酸乙酯提取(20 mL \times 2),合并有机相,再以饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后减压蒸馏得产物 6 5.1 g,产率为 72%。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ : 7.39(t, $J=1.4$, 1H), 6.32(m, 2H), 4.48(s, 2H), 3.69(m, 2H), 3.56(m, 2H), 2.49(s, 1H)。

2-呋喃甲氧基乙醇-乙氧基乙醚(10)的合成:

1.42 g (10 mmol) 化合物 **6** 溶于 20 mL 二氯甲烷, 加入 250 mg PPTS (1 mmol) 搅拌溶解后, 于 0℃ 滴加乙烯基乙醚 1.08 g (15 mmol), 滴完后自然升至室温, TLC 跟踪至反应结束, 加入 10 mL 碳酸氢钠饱和液, 分出有机相, 水相再用二氯甲烷提取 (20 mL × 2), 合并有机相, 并依次用水、饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 滤去硫酸钠, 浓缩, 硅胶快速柱层析纯化得到 1.95 g 油状产物, 产率 91%。

2-呋喃甲氧基乙醇-乙酸酯(7)的合成:

20 mL 二氯甲烷, 1.5 g (15 mmol) 三乙胺, 0.12 g (1 mmol) DMAP, 1.42 g (10 mmol) 化合物 **6** 搅拌 10 min 后, 冷至零度加入醋酐 1.1 g (10 mmol) 作用, TLC 跟踪至原料消失, 加入 5 mL 饱和 NH_4Cl 溶液分出有机相, 水相用乙酸乙酯提取 (15 mL × 4), 合并有机相, 用饱和 NH_4Cl 溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤去硫酸钠, 浓缩, 柱层析得 1.78 g 油状产物 **7**, 产率 97%。

5-(乙酰氧基乙氧基甲基)-呋喃-2-甲醛(12)的合成^[12]:

1.30 g 三氯氧磷 (8.5 mmol) 溶于 4.3 mL 二氯甲烷, 0℃ 下缓慢滴加至 0.63 g (8.6 mmol) 的 DMF 中, 同温搅拌 0.5 h, 1.47 g (8 mmol) **7** 溶于 9 mL 二氯甲烷, 缓慢滴加至上述反应体系中, 升至室温, 搅拌 3 h 后, 加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液和 30 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 有机相以 30 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去硫酸钠, 浓缩有机相, 粗产物以硅胶快速柱层析 [$V(\text{PE}):V(\text{EA})=10:1$] 得产物 **12** 1.55 g, 产率 92%, 此产物直接用于下一步合成。

由化合物 **12** 合成 **11a**:

在 100 mL 的三颈瓶内加入 314 mg (2 mmol) 的溴苯和 10 mL 的无水四氢呋喃, 搅拌均匀并冷却体系至 -78℃, 缓慢滴入 1.3 mL 丁基锂 (1.6 mol/L, 2.1 mmol), 并在 -78℃ 下继续搅拌 45 min, 然后再在 -78℃ 下缓慢滴入 424 mg (2 mmol) 醛 **12** 的四氢呋喃溶液 (10 mL), 让反应体系自然升至室温并搅拌过夜, 加入 5 mL 饱和氯化铵溶液, 萃取分离提取出有机相, 水相用乙酸乙酯再提取 (10 mL × 4), 合并有机相, 再依次用饱和氯化铵溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去硫酸钠, 浓缩有机溶剂得到红棕色油状物, 硅胶快速柱层析 [$V(\text{PE}):V(\text{EA})=2:1$, +0.5% 三乙胺] 纯化得 407 mg 油状物, 产率 80.5%; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3) δ : 7.45 (m, 2H), 7.38 ~ 7.25 (m, 3H), 6.29 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.40 (s, 2H),

3.60 (m, 2H), 3.50 (m, 2H); IR ν_{max} : 3366, 2866, 1601, 1450, 1355, 1182, 1020, 951, 796 cm^{-1} ; MS m/z (%): 248 (M^+ , 8.3), 231 (100), 230 (70.0), 187 (47.7), 186 (34.9), 173 (37.2), 141 (28.3), 105 (93.8), 77 (42.6)。

由化合物 **10** 合成至呋喃二醇 **11** 的通用操作步骤:

2.14 g (10 mmol) 化合物 **10** 溶于 15 mL 无水四氢呋喃中, 干冰-丙酮浴冷至 -78℃, 缓慢滴加 5 mL (2.0 mol/L) $n\text{-BuLi}$ -正己烷溶液, 滴完后, 缓慢升温至 -20℃ 并搅拌 2 h, 再次冷却反应液至 -78℃, 缓慢滴加等当量的芳醛或酮在 10 mL 四氢呋喃中的溶液, 加完后自然升至室温, 用 5 mL NH_4Cl 饱和水溶液淬灭反应, 分出有机相, 水相再用乙酸乙酯提取 (15 mL × 4), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去硫酸钠, 浓缩有机相得一油状物即单羟基化合物的粗产物, 将该化合物溶于 40 mL 的四氢呋喃中, 加入 5 mL 10% 的盐酸, 室温下搅拌 2 h, TLC 显示单羟基化合物消失, 变成一个极性更大的化合物, 缓慢向体系中加入 5 mL 的饱和碳酸氢钠溶液, 萃取分离出有机相, 水相再用乙酸乙酯提取 (15 mL × 4), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去硫酸钠, 浓缩有机相, 粗产物用硅胶快速柱层析纯化 [$V(\text{PE}):V(\text{EA})=2:1$, +0.5% 三乙胺] 得相应的呋喃二醇 **11**。

化合物 **11a** 以苯甲醛为反应底物按上操作得产物 1.98 g, 产率 81%, 数据同上。

化合物 **11b** 以间-甲基苯甲醛为反应底物按上操作得油状产物 1.83 g, 产率 70%; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3) δ : 7.24 (m, 3H), 7.09 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); IR ν_{max} : 3380, 2920, 2866, 1607, 1555, 1066, 1021, 892, 775, 706, 645 cm^{-1} ; MS m/z (%): 262 (M^+ , 7.0), 245 (41.7), 244 (48.3), 201 (27.0), 200 (31.7), 119 (100), 109 (26.0), 91 (55.5); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C 67.52, H 6.99; found C 67.77, H 7.26。

化合物 **11c** 以胡椒醛为反应底物按上操作得油状产物 2.31 g, 产率 79%; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3) δ : 6.97 (m, 3H), 6.28 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.51 (m, 2H); IR ν_{max} : 3371, 2895, 1503, 1490, 1444, 1249, 1039, 804, 785

cm^{-1} ; MS m/z (%): 292 (M^+ , 40.9), 275 (37.2), 230 (27.9), 217 (34.7), 201 (16.2), 149 (100.4), 122 (25.1), 65 (29.8); Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C 65.69, H 5.14; found C 65.55, H 5.06.

化合物 **11d** 以对-氯苯甲醛为反应底物按上操作得油状产物 2.40 g, 产率 85%; ^1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ : 7.45 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.47 (m, 2H); IR ν_{max} : 3366, 2866, 1594, 1489, 1355, 1068, 1017, 804, 780, 630 cm^{-1} ; MS m/z (%): 282 (M^+ , 5.5), 265 (23.1), 264 (50.9), 221 (34.7), 220 (47.7), 219 (34.9), 207 (47.1), 141 (57.5), 139 (100), 109 (20.9); Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$: C 59.48, H 5.34; found C 59.16, H 5.48.

化合物 **11e** 以间-硝基苯甲醛为反应底物按上操作得油状产物 2.17 g, 产率 74%; ^1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ : 8.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.49 (m, 2H); MS m/z (%): 293 (M^+ , 1.4), 276 (100), 277 (18.5), 232 (79.3), 214 (16.4), 150 (63.9), 115 (14.8); IR ν_{max} : 3366, 2866, 1724, 1616, 1527, 1351, 1066, 808, 733, 698, 632 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C 57.33, H 5.16, N 4.78; found C 57.50, H 5.42, N 4.49.

化合物 **11g** 以二苯酮为反应底物按上操作得油状产物 2.95 g, 产率 91%; m.p. 105 ~ 107 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ : 7.29 (m, 10H), 6.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.48 (m, 2H); IR ν_{max} : 3393, 3284, 1490, 1447, 1394, 1055, 1005, 748, 699, 612 cm^{-1} ; MS m/z (%): 324 (M^+ , 1.8), 306 (21.6), 261 (17.2), 249 (100), 185 (77.5), 157 (32.5), 105 (74.8), 77 (25.0); Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C 74.06, H 6.21; found C 73.80, H 6.35.

由化合物 **6** 合成至呋喃二醇 **11** 的通用操作步骤:

0.71 g (5 mmol) 化合物 **6** 溶于 10 mL 无水四氢呋喃中, 加入 1.8 mL TMEDA 后用干冰-丙酮浴冷至 -78 $^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加 7.8 mL (1.6 mol/L) n -BuLi-正己烷溶液, 滴完后, 缓慢升温至 -20 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌 2 h, 再次冷却反应液至 -78 $^{\circ}\text{C}$, 缓慢滴加等当量的芳醛

或酮在 4 mL 四氢呋喃中的溶液, 加完后自然升至室温, 用 5 mL NH_4Cl 饱和水溶液淬灭反应, 分出有机相, 水相再用乙酸乙酯提取 (15 mL \times 4), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去硫酸钠, 浓缩有机相得粗产物, 粗产物用硅胶快速柱层析纯化 [$V(\text{PE}):V(\text{EA}) = 2:1$, + 0.5% 三乙胺] 得相应的呋喃二醇 **11**.

化合物 **11a** 以苯甲醛为反应底物按上操作得产物 0.88 g, 产率 76%, 数据同上.

化合物 **11f** 以 1.42 g 对-硝基苯甲醛为反应底物按上操作得油状产物 2.25 g, 产率 77%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.54 (m, 2H); IR ν_{max} : 3437, 2935, 1494, 1454, 1353, 1193, 1090, 1073 cm^{-1} ; MS m/z (%): 293 (M^+ , 9.1), 276 (81.4), 275 (66.6), 232 (58.9), 231 (95.3), 150 (100), 141 (43.2), 97 (34.0); Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C 57.33, H 5.16, N 4.78; found C 57.43, H 5.24, N 4.50.

由化合物 **11** 脱水-螺环缩酮化反应合成至茛蒿素类化合物 **14** 的通用操作步骤:

在 100 mL 的蛋形瓶内加入 1 mmol 的呋喃二醇化合物 **11** 和 20 mL 的甲苯, 充分搅拌使体系成为澄清的溶液, 加入 1 mmol 的五水硫酸铜粉末, 加热至浴温 85 $^{\circ}\text{C}$ 左右搅拌 2 ~ 3 h, 通过 TLC 跟踪反应, 直至原料基本上完全转化, 冷却至室温, 再过滤除去硫酸铜, 滤渣以少量乙酸乙酯洗涤, 合并有机相并旋转蒸发除去有机溶剂, 粗产物以 [$V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯}) = 30:1$] 的混合有机溶剂作为淋洗剂进行中性氧化铝柱层析纯化, 收集得到所需产物.

化合物 **14a**, **11a** 按上操作得产物 200 mg, 产率 87%; m.p. 75 ~ 76 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ : 7.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.07 (m, 1H), 5.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.22 (d, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 10.7$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.33 ~ 3.18 (m, 4H); IR ν_{max} : 2980, 1647, 1491, 1360, 1242, 1092, 906, 786, 696 cm^{-1} ; MS m/z (%): 230 (M^+ , 100), 231 (26.1), 172 (21.7), 144 (11.3), 139 (12.4), 117 (10), 116 (11.1), 115 (17.1); Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C 73.26, H 6.13; found C 73.03, H 6.09.

化合物 **14b**, **11b** 按上操作得油状产物 220 mg, 产率 90%; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ : 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz,

1H), 6.92(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.93(d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.54(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.36(s, 1H), 4.24(m, 1H), 3.65(d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.31(m, 4H), 2.21(s, 3H); MS m/z (%): 244 (M^+ , 100), 243 (37.7), 186 (57.6), 158 (37.3), 139 (39.2), 129 (41.7), 115 (48.6), 43 (37.4); IR ν_{\max} : 2971, 2855, 1652, 1602, 1353, 1207, 1092, 910, 827, 696, 579 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C 72.41, H 6.68; found C 72.57, H 6.91.

化合物 **14c**, **11c** 按上操作得产物 260 mg, 产率 95%, m.p. 140 ~ 143°C; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ : 7.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.89 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.5 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.31 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.38 ~ 3.16 (m, 4H); IR ν_{\max} : 2974, 2097, 1650, 1482, 1257, 1037, 942, 907, 829, 528 cm^{-1} ; MS m/z (%): 274 (M^+ , 100), 275 (27.5), 229 (5.7), 217 (5.9), 216 (8.4), 139 (7.6), 103 (4.3), 102 (4.8); Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C 65.69, H 5.14; found C 65.55, H 5.06.

化合物 **14d**, **11d** 按上操作得产物 248 mg, 产率 94%, m.p. 118 ~ 120°C; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ : 7.62 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 2H), 5.83 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.16 (d, $J_1 = 3.4$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.34 ~ 3.17 (m, 4H); MS m/z (%): 264 (M^+ , 100), 266 (35.0), 207 (28.3), 206 (75.9), 205 (31.0), 139 (49.3), 115 (77.7), 89 (39.0); Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$: C 63.52, H 4.95; found C 63.51, H 4.86.

化合物 **14e**, **11e** 按上操作得产物 267 mg, 产率 90%, m.p. 92 ~ 93°C; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ : 8.59 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.31 (m, 4H); IR ν_{\max} : 3096, 2973, 1655, 1525, 1348, 1240, 911, 808, 832, 736, 676, 578 cm^{-1} ; MS m/z (%): 275 (M^+ , 100), 276 (41.5), 217 (24.6), 171 (12.7), 139 (24.4), 115 (59.7), 89 (14.9), 73 (24.3); Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C 61.09, H 4.73, N 5.09; found C 61.08, H 4.74, N 5.07.

化合物 **14f** 0.50 g, **11f** 按上操作得产物 0.46 g, 产率 92%, m.p. 76 ~ 78°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H),

6.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.82 (m, 4H); IR ν_{\max} : 2975, 1646, 1587, 1508, 1340, 1240, 1108, 948, 863 cm^{-1} ; MS m/z (%): 275 (M^+ , 89.3), 217 (56.7), 139 (43.8), 116 (31.8), 115 (100.0), 63 (32.5), 28 (46.4); Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C 61.09, H 4.73, N 5.09; found C 61.14, H 4.82, N 4.74.

化合物 **14g**, **11g** 按上操作得产物 294 mg, 产率 96%, m.p. 183 ~ 185°C; ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ : 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.24 ~ 7.01 (m, 8H), 6.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 11.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.33 ~ 3.19 (m, 3H); MS m/z (%): 306 (M^+ , 100), 307 (32.7), 249 (11.7), 248 (28.5), 219 (16.2), 191 (15.6), 165 (23.6), 99 (12.8); IR ν_{\max} : 2920, 2852, 1589, 1492, 1228, 1093, 958, 765, 696 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$: C 78.41, H 6.01; found C 78.40, H 5.88.

本文为“庆祝邢其毅教授九十华诞暨执教六十年”征文

References

- Wu, Z. - H.; Wang, J.; Li, J. - C.; X. Y. - Z.; Yu, A. - L.; Feng, Z. - R.; Shen, J.; Wu, Y. - L.; Guo, P. - F.; Wang, Y. - N. *Natural Product R & D (China)*, **1994**, 6, 1.
- (a) Hegnauer, R. In *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Vol. 3, Birkhauser Verlag, Basel, **1964**, p. 447.
(b) Bohlmann, F.; Burkhardt, T.; Zdero, C. *Naturally Occurring Acetylenes*, Academic Press, London, **1973**.
(c) Greger, H. In *The Biology and Chemistry of Compositae*, Eds.: Heywood, V. H.; Harborne, J. B.; Turner, B. L. Academic Press, London, **1977**, Chapter 32.
(d) Bohlmann, F. In *Chemistry and Biology of Naturally Occurring Acetylenes and Related Compounds*, Eds.: Lam, J.; Bretler, H.; Anason, T.; Hansen, L., Elsevier, Amsterdam, **1988**, p. 1.
(e) Zdero, C.; Bohlmann, F. *Plant Syst. Evol.*, **1990**, 171, 1.
- (a) Tada, M.; Chiba, K. *Agric. Biol. Chem.*, **1984**, 48, 1367.
(b) Martinez, V.; Barbera, O.; Sanchez-Parareda, J.; Marco, J. A. *Phytochemistry*, **1987**, 26, 2619.
(c) Brändlich, J.; Schmagel, K. *Arznei. - Forsch.*, **1968**, 18, 429.
- (a) Bohlmann, F.; Jastrow, H.; Ertinghausen, G.; Kramer, D. *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 801.
(b) Bohlmann, F.; Florentz, G. *Chem. Ber.*, **1966**, 99, 990.
- Tu, Y. - Q.; Byriel, K. A.; Kennard, C. H. L.; Kitching, W.

- J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1995**, (10), 1309.
- 6 Toshima, H.; Furumoto, Y.; Inamura, S.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 5707.
- 7 (a) Gao, Y.; Wu, W. - L.; Ye, B.; Zhou, R.; Wu, Y. - L. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 893.
(b) Gao, Y.; Wu, W. - L.; Ye, B.; Zhou, R.; Wu, Y. - L. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 12523.
- 8 (a) Taylor, D. A. H. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2767.
(b) Perron, F.; Albizzati, K. F. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2044.
- 9 (a) Wheeler, T. S.; Willson, F. G. *Org. Synth., Coll.*, **1956**, 1, 296.
(b) Gibson, T. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1095.
- 10 Shino, T.; Ueda, S.; Somekawa, K. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32-341. Note the synthesis of compound **6** from furfuryl alcohol and bromoethanol in 37% yield was reported therein.
- 11 Fan, J. - F.; Zhang, Y. - F.; Wu, Y. - L.; Wu, Y. - K. *Chin. J. Chem.*, **2001**. Submitted.
- 12 The synthesis of the free alcohol of compound **12** [(Hydroxyethyloxy)methyl-5-furfuraldehyde-2] has been reported in: Coffier, L.; Desotches, G.; Nigay, H.; Parron, J. - C.; Gregoire, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 844.

(Ed. LU Ya - Juan)

(ZHENG Guo - Cheng)