

• 研究论文 •

β -D-葡萄糖基硫脲合成及生物活性研究

王小明^a 朱 涛^b 郑良玉^c 李耀先^a 张锁秦^{*,a} 白 杰^a

(^a 吉林大学化学学院 长春 130023)

(^b 吉林大学超分子结构与材料教育部重点实验室 长春 130012)

(^c 吉林大学分子酶学工程教育部重点实验室 长春 130023)

摘要 从 1-溴-2,3,4,6-四乙酰化- β -D-吡喃葡萄糖(**I**)出发, 经异硫氰酸酯化反应, 合成了 2,3,4,6-四乙酰化- β -D-吡喃糖基硫脲化合物 **IV**, 再经脱乙酰化得到 **V**. 将乙酰化糖基异硫氰酸酯的合成从文献的 60% 提高到 80%. 所得化合物经元素分析, IR, MS, ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱学分析确定了结构, 并对产物进行了初步的除草活性测试.

关键词 糖基硫脲; 合成; 生物活性

Synthesis of β -D-Glucopyranosyl Thiourea and Biological Activity

WANG, Xiao-Ming^a ZHU, Tao^b ZHENG, Liang-Yu^c LI, Yao-Xian^a

ZHANG, Suo-Qin^{*,a} BAI, Jie^a

(^a College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130023)

(^b Key Laboratory for Supramolecular Structure and Materials of Ministry of Education, Jilin University, Changchun 130012)

(^c Key Laboratory for Molecular Enzymology and Engineering of Ministry of Education, Jilin University, Changchun 130023)

Abstract 2,3,4,6-Tetra-acetyl- β -D-glucopyranosyl thioureas **IV** were synthesized by the reaction of aniline with 2,3,4,6-tetra-acetyl- β -D-glucopyranosyl isothiocyanate generated from 1-bromo-2,3,4,6-tetra-acetyl- α -D-glucopyranuronate and KSCN in reflux acetonitrile. In the synthesis of acetyl- β -D-glucopyranosyl isothiocyanate, the yield was raised from 60% to 80%. The structures of the compounds were confirmed by IR, MS, NMR spectra and elemental analysis. The preliminary biological tests indicate that some compounds of **IV** and **V** show good herbicidal activity.

Keywords glucosyl thiourea; synthesis; biological activity

糖类化合物在生物体内作为能量的存储载体早已为人们所熟悉, 随着分子生物学和细胞生物学的深入发展, 糖的其它生物功能也逐渐被人们所揭示, 作为信息分子它在体内许多识别过程中起着重要作用, 如细菌和病毒感染生物体、信号传导等^[1], 糖类的研究已经成为一个热点领域^[2~5]. 糖类化合物几乎参与着生命体内所有生物过程, 是一种重要的生物活性物质. 实验证明, 糖的衍生物也有许多生物活性, 如 5-氟尿嘧啶葡萄糖苷具有抗肿瘤活性^[6,7], 1,7-二芳基-3,5-庚二醇的葡萄糖苷具有杀死细胞毒素的活性^[8], 乙酰苯类葡萄糖苷具有抗炎

活性^[9], 黄酮类葡萄糖苷具有抗氧化活性^[10], 灵芝多糖、香菇多糖用于防癌抗癌活性, 拜糖平(Acarbose)治疗糖尿病活性等^[11]. 但以上糖类功能化合物的研究工作主要集中在药物领域, 在农药方面的研究却很少.

很多硫脲类化合物具有广泛的生物活性, 表现出了很好的杀虫、杀菌和除草活性^[12~16], 已经成为一类重要的农药品种. 我们的设计思想是将糖类分子引入硫脲分子中, 充分发挥两类分子的活性特点, 使之共同起到除草的作用, 将有可能获得一类新的农药先导化合物.

从 1-溴-2,3,4,6-四乙酰化- β -D-吡喃型葡萄糖出发,

* E-mail: zhangsq@jlu.edu.cn

Received May 11, 2005; revised October 25, 2005; accepted November 16, 2005.

经异硫氰酸酯化反应,与取代苯胺合成了 2,3,4,6-四乙酰化- β -D-吡喃型糖基取硫脲化合物,再经脱乙酰化合成了一系列未见文献报道的葡萄糖基硫脲类新化合物,并进行了初步的除草活性测试。

其反应方程式见图 1。

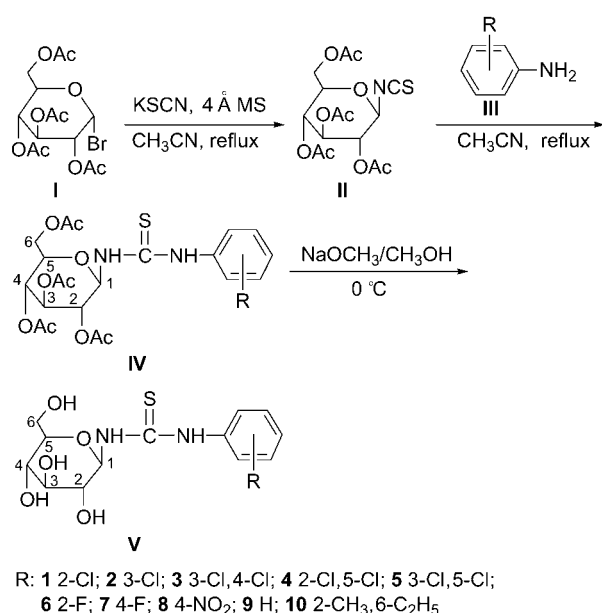


图 1 化合物的 IV 和 V 的合成

Figure 1 Synthesis of compounds IV and V

1 实验

1.1 仪器与试剂

X-4 显微熔点测定仪(北京第三光学仪器厂,温度计未经校正), NICOLET AVATAR 360 FT-IR 红外光谱仪(KBr 压片), PERKIN-EIMER 240 C 型元素分析仪, 岛津 AXIMA-CFR 激光飞行质谱仪, ¹H NMR, ¹³C NMR 美国 MERCURY VARRIAN YH-300 型核磁共振仪(CDCl₃, TMS 为内标)和 BRUKER AWANCE 500 型核磁共振仪(DMSO-*d*₆+D₂O, TMS 为内标)。所用试剂未经指出均为分析纯。

1.2 溴代糖合成

1-溴-2,3,4,6-四乙酰化- α -D-吡喃葡萄糖参考文献[17, 18]合成。冰浴冷却下向配有机械搅拌器、温度计、滴液漏斗的 500 mL 四颈圆底烧瓶中加入 216 g (200 mL, 2.12 mol) 乙酸酐, 待冷却至 0 °C, 缓慢滴加 1.2 mL (70%~72%, 0.02 mol) 高氯酸, 滴毕控制温度在 30~40 °C 之间, 分批加入干燥的 50 g (0.28 mol) 葡萄糖粉末。反应完毕后将体系冷至 0 °C 左右, 加入 15.5 g (0.5 mol) 红磷, 于 4 h 内滴加 90.5 g (29 mL, 1.13 mol) 液溴。待反应完全后加入 150 mL 氯仿, 过滤除去未反应的红磷,

滤液经 100 mL 冰水洗 3 次, 再用饱和碳酸氢钠洗涤至 pH 为 7 左右, 有机层用分子筛干燥。滤除分子筛旋干氯仿, 得到淡黄色糖浆状产物, 糖浆结晶后用无水乙醚重结晶得白色针状结晶。收率 98%, m.p. 85~86 °C(文献值^[17] 88~89 °C)。

1.3 糖基异硫氰酸酯合成

糖基异硫氰酸酯参考文献[19]从 1-溴-2,3,4,6-四乙酰化- α -D-吡喃葡萄糖出发合成。向配有回流冷凝管、温度计、机械搅拌器的 500 mL 三颈圆底烧瓶中, 加入 75 g 4 Å 分子筛、10 g (0.103 mmol) 硫氰酸钾、1 g (0.0031 mol) 四丁基溴化铵和 250 mL 无水乙腈, 室温搅拌 3 h 后, 加入溴代四乙酰化葡萄糖 20 g (0.49 mol), 搅拌回流, TLC 检测至溴代糖反应完全, 降至室温, 滤除杂质, 有机层用无水硫酸镁干燥过夜。滤除干燥剂, 旋干溶剂得黄色糖浆, 糖浆经混合溶剂 V(甲苯): V(石油醚)=1:5 重结晶, 得乳白色产品 17.6 g, 收率 83%, m.p. 110~112 °C(文献值^[19] 111~113 °C)。

1.4 化合物 IV1~IV10 合成通法

向配有回流冷凝管、温度计、恒压滴液漏斗的 100 mL 三颈圆底烧瓶中, 加入取代苯胺(6.17 mmol)、30 mL 乙腈, 搅拌溶解。将体系缓慢升温至 70 °C, 于该温度下滴加含有 1.98 g (5.1 mmol) 糖基异硫氰酸酯的 20 mL 乙腈溶液, 0.5 h 滴毕, TLC 检测至反应完全。将体系冷却至室温, 加入 50 mL 水, 搅拌片刻后转移至分液漏斗中, 用氯仿 20 mL 萃取 3 次, 合并有机层, 用无水硫酸镁干燥。滤除硫酸镁, 蒸干氯仿, 得糖浆, 经乙醚和石油醚混合溶剂 V(乙醚): V(石油醚)=1:5 重结晶, 得产物。各化合物的收率、物理常数以及光谱数据分别如下(其中核磁数据中 A 代表与糖环相连的氨基氢原子, B 代表与苯环相连的氨基氢原子):

1.4.1 邻氯苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV1)

白色固体 1.92 g, 收率 73%, m.p. 150~151 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.01, 2.05, 2.06, 2.07 (4s, 3H \times 4, CH₃), 3.87 (dq, *J*=4.5, 10.2 Hz, 1H, G₅H), 4.11 (q, *J*=2.4, 12.4 Hz, 1H, G₆H), 4.35 (q, *J*=4.5, 12.4 Hz, 1H, G₆H), 4.89 (t, *J*=9.3 Hz, 1H, G₃H), 5.04 (t, *J*=9.9 Hz, 1H, G₄H), 5.36 (t, *J*=9.6 Hz, 1H, G₂H), 5.75 (t, *J*=8.7 Hz, 1H, G₁H), 6.60 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, NH^B), 7.32~7.41 (m, 1H, ArH), 7.50 (dt, *J*=7.8, 19.5 Hz, 2H, ArH), 7.86 (s, 1H, NH^A); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 20.78, 20.90, 20.96 (CH₃), 61.84, 68.44, 70.69, 72.80, 73.81, 83.43 (Gly), 128.27, 128.33, 129.40, 130.84, 133.03 (Ar), 169.85, 170.04, 170.89, 171.44 (C=O), 182.76 (C=S); IR (KBr) ν : 3332, 3320, 1749, 1245 cm⁻¹; MS *m/z* (%): 539 (M⁺+Na 96), 555 (M⁺+K 100)。Anal. calcd for C₂₁H₂₅ClN₂O₉S: C

48.78, H 4.77, N 5.48; found C 48.86, H 4.86, N 5.50.

1.4.2 间氯苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV2)

白色固体 2.28 g, 收率 87%, m.p. 169~170 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.01, 2.03, 2.07, 2.08 (4s, 3H \times 4, CH_3), 3.87 (dq, $J=4.5, 7.5$ Hz, 1H, G_5H), 4.20 (q, $J=2.1, 12.4$ Hz, 1H, G_6H), 4.34 (q, $J=4.8, 12.6$ Hz, 1H, G_6H), 4.93 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, G_3H), 5.05 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, G_4H), 5.36 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, G_2H), 5.76 (t, $J=9.3$ Hz, 1H, G_1H), 6.68 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, NH^{B}), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH), 7.36 (dq, $J=8.1, 4.8, 12.4$ Hz, 2H, ArH), 8.16 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, NH^{A}); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 20.81, 20.90, 20.99 (CH_3), 61.87, 68.44, 70.73, 72.86, 73.96, 83.33 (Gly), 123.75, 125.80, 128.09, 131.08, 135.66, 136.97 (Ar), 169.82, 170.10, 171.01, 171.35 (C=O), 182.37 (C=S); IR (KBr) ν : 3338, 3241, 1747, 1245 cm^{-1} ; MS m/z (%): 538 ($\text{M}^+ + \text{Na}$ 100). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_9\text{S}$: C 48.72, H 4.88, N 5.42; found C 48.79, H 4.85, N 5.48.

1.4.3 3,4-二氯苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV3)

白色固体 2.55 g, 收率 91%, m.p. 136~138 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 6H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.88 (dq, $J=5.2, 10.0$ Hz, 1H, G_5H), 4.07 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, G_6H), 4.42 (q, $J=5.4, 12.6$ Hz, 1H, G_6H), 4.96 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, G_3H), 5.10 (t, $J=9.3$ Hz, 1H, G_4H), 5.37 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, G_2H), 5.75 (t, $J=8.7$ Hz, 1H, G_1H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, NH^{B}), 7.16 (q, $J=2.7, 8.6$ Hz, 1H, ArH), 7.44 (dt, $J=7.8, 7.6$ Hz, 2H, ArH), 8.31 (d, $J=19.2$ Hz, 1H, NH^{A}); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 20.78, 20.96, 21.08 (CH_3), 62.02, 68.59, 70.88, 73.11, 74.42, 83.18 (Gly), 124.67, 127.17, 131.14, 131.23, 133.43, 135.93 (Ar), 169.79, 170.18, 171.41 (C=O), 182.40 (C=S); IR (KBr) ν : 3332, 3288, 1754, 1234 cm^{-1} ; MS m/z (%): 573 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 90), 589 ($\text{M}^+ + \text{K}$ 100). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: C 45.74, H 4.39, N 5.06; found C 45.80, H 4.42, N 5.10.

1.4.4 2,5-二氯苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV4)

白色固体 2.51 g, 收率 90%, m.p. 94~96 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.02, 2.04, 2.08, 2.09 (4s, 3H \times 4, CH_3), 3.88 (dq, $J=4.8, 10.0$ Hz, 1H, G_5H), 4.12 (q, $J=2.1, 12.0$ Hz, 1H, G_6H), 4.36 (q, $J=4.8, 12.6$ Hz, 1H, G_6H), 4.94 (t, $J=9.3$ Hz, 1H, G_3H), 5.07 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, G_4H), 5.37 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, G_2H), 5.68 (t, $J=8.7$ Hz, 1H, G_1H), 6.75 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, NH^{B}), 7.25~7.29 (m, 2H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, NH^{A}); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 20.78, 20.69 (CH_3), 61.81, 68.44, 70.79, 72.74, 73.87, 83.33 (Gly), 127.75, 128.85,

131.26, 133.61, 134.38 (Ar), 169.85, 170.06, 170.92, 171.65 (C=O), 182.58 (C=S); IR (KBr) ν : 3388, 3365, 1741, 1240 cm^{-1} ; MS m/z (%): 573 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 68), 589 ($\text{M}^+ + \text{K}$, 100). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: C 45.76, H 4.42, N 5.08; found C 45.78, H 4.49, N 5.15.

1.4.5 3,5-二氯苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV5)

白色固体 2.46 g, 收率 88%, m.p. 130~132 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.03, 2.05, 2.07, 2.10 (4s, 3H \times 4, CH_3), 3.88 (dq, $J=5.4, 10.4$ Hz, 1H, G_5H), 4.00 (d, $J=12.3$ Hz, 1H, G_6H), 4.46 (q, $J=6.0, 12.4$ Hz, 1H, G_6H), 5.00 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, G_3H), 5.12 (t, $J=9.60$ Hz, 1H, G_4H), 5.37 (t, $J=9.3$ Hz, 1H, G_2H), 5.73 (t, $J=9$ Hz, 1H, G_1H), 6.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, NH^{B}), 7.26 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, ArH), 8.37 (d, $J=10.5$ Hz, 1H, NH^{A}); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 20.78, 20.84, 20.96, 21.05 (CH_3), 62.06, 68.62, 70.85, 73.17, 74.51, 83.15 (Gly), 123.51, 127.20, 135.75, 138.50 (Ar), 169.79, 170.22, 171.47, 171.56 (C=O), 182.34 (C=S); IR (KBr) ν : 3344, 3100, 1754, 1211 cm^{-1} ; MS m/z (%): 573 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 86), 589 ($\text{M}^+ + \text{K}$, 100). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: C 45.74, H 4.36, N 5.05; found C 45.80, H 4.46, N 5.12.

1.4.6 邻氟苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV6)

白色固体 1.68 g, 收率 66%, m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.00, 2.03, 2.05, 2.06 (4s, 3H \times 4, CH_3), 3.86 (d, $J=10.2$ Hz, 1H, G_5H), 4.10 (q, $J=2.4, 12.4$ Hz, 1H, G_6H), 4.33 (q, $J=4.5, 12.4$ Hz, 1H, G_6H), 4.89 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, G_3H), 5.04 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, G_4H), 5.36 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, G_2H), 5.79 (t, $J=9.0$ Hz, 1H, G_1H), 6.56 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, NH^{B}), 7.11~7.27 (m, 4H, ArH), 8.10 (s, 1H, NH^{A}); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 20.78, 20.93, 21.02 (CH_3), 67.87, 68.44, 70.54, 72.86, 73.78, 83.33 (Gly), 117.05, 123.81, 125.25, 128.12, 129.63, 156.80 (Ar), 169.88, 170.10, 170.95, 171.41 (C=O), 182.95 (C=S); IR (KBr) ν : 3322, 1751, 1247 cm^{-1} ; MS m/z (%): 522 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 88), 539 ($\text{M}^+ + \text{K}$, 100). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_9\text{S}$: C 52.20, H 5.49, N 5.40; found C 52.29, H 5.56, N 5.35.

1.4.7 对氟苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV7)

白色固体 1.83 g, 收率 72%, m.p. 199~200 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.03, 2.05, 2.06, 2.07 (4s, 3H \times 4, CH_3), 3.87 (dq, $J=4.5, 10.2$ Hz, 1H, G_5H), 4.10 (q, $J=1.8, 12.4$ Hz, 1H, G_6H), 4.34 (q, $J=4.5, 7.2$ Hz, 1H, G_6H), 4.92 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, G_3H), 5.04 (t, $J=9.9$ Hz, 1H, G_4H), 5.36 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, G_2H), 5.76 (t, $J=8.7$ Hz, 1H, G_1H), 6.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, NH^{B}), 7.16~7.27 (m, 2H, ArH), 7.32~7.41 (m, 2H, ArH), 7.93 (s, 1H,

NH^A); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 20.78, 20.90 (CH₃), 61.87, 68.44, 70.75, 72.80, 73.90, 83.30 (Gly), 116.88, 117.19, 128.09, 131.72, 160.23, 163.53 (Ar), 169.82, 170.07, 170.92, 171.22 (C=O), 182.61 (C=S); IR (KBr) ν : 3338, 3210, 1749, 1218 cm⁻¹; MS m/z (%): 522 (M⁺+Na, 60), 539 (M⁺+K, 100). Anal. calcd for C₂₁H₂₅FN₂O₉S: C 52.37, H 5.60, N 5.31; found C 52.30, H 5.58, N 5.36.

1.4.8 对硝基苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV8)

金黄色固体 1.93 g, 收率 75%, m.p. 90~92 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.06, 2.07, 2.08, 2.10 (4s, 3H \times 4, CH₃), 3.90 (dq, J =5.7, 10.2 Hz, 1H, G₃H), 4.07 (d, J =12.3 Hz, 1H, G₆H), 4.50 (dq, J =6.0, 12.4 Hz, 1H, G₆H), 5.04 (t, J =9.6 Hz, 1H, G₃H), 5.14 (t, J =9.3 Hz, 1H, G₄H), 5.40 (t, J =9.3 Hz, 1H, G₂H), 5.77 (t, J =8.7 Hz, 1H, G₁H), 7.10 (d, J =8.4 Hz, 1H, NH^B), 7.57~7.60 (m, 2H, ArH), 8.19 (d, J =10.5 Hz, 2H, ArH), 8.60 (d, J =9.0 Hz, 1H, NH^A); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 20.75, 20.84, 20.99, 21.27 (CH₃), 62.20, 68.71, 70.94, 73.35, 74.69, 82.75 (Gly), 123.23, 124.70, 143.81, 144.48 (Ar), 169.88, 170.28, 171.41, 171.87 (C=O), 182.06 (C=S); IR (KBr) ν : 3338, 1754, 1241 cm⁻¹; MS m/z (%): 583 (M⁺+Na, 93), 599 (M⁺+K, 100). Anal. calcd for C₂₁H₂₆N₃O₁₁S: C 47.81, H 4.78, N 7.97; found C 47.90, H 4.82, N 8.01.

1.4.9 苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV9)

白色固体 2.28 g, 收率 93%, m.p. 156~157 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.00, 2.02, 2.06, 2.07 (4s, 3H \times 4, CH₃), 3.90 (dq, J =4.5, 10.2 Hz, 1H, G₃H), 4.05 (q, J =1.8, 12.4 Hz, 1H, G₆H), 4.35 (q, J =4.5, 12.6 Hz, 1H, G₆H), 4.90 (t, J =9.3 Hz, 1H, G₃H), 5.02 (t, J =9.9 Hz, 1H, G₄H), 5.35 (t, J =9.3 Hz, 1H, G₂H), 5.82 (t, J =9.0 Hz, 1H, G₁H), 6.61 (d, J =9.0 Hz, 1H, NH^B), 7.19 (d, J =7.8 Hz, 1H, ArH), 7.40 (t, J =12.6 Hz, 1H, ArH), 8.07 (d, J =9.6 Hz, 1H, NH^A); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 20.81, 20.87, 20.97 (CH₃), 61.84, 68.41, 70.69, 72.91, 73.82, 83.38 (Gly), 125.74, 128.21, 130.33, 135.47 (Ar), 169.81, 170.06, 170.90, 171.06 (C=O), 182.27 (C=S); IR (KBr) ν : 3332, 3220, 1751, 1243 cm⁻¹; MS m/z (%): 482 (M⁺, 40), 504 (M⁺+Na, 34). Anal. calcd for C₂₁H₂₆N₂O₉S: C 52.17, H 5.63, N 5.79; found C 52.21, H 5.64, N 5.82.

1.4.10 2,6-甲乙基苯胺基乙酰基糖基硫脲(IV10)

白色固体 2.53 g, 收率 95%, m.p. 136~137 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.21 (t, J =8.4 Hz, 3H, CCH₃), 2.02, 2.04, 2.06, 2.07 (4s, 3H \times 4, CH₃), 2.20 (d, J =19.5 Hz, 3H, ArCH₃), 2.46~2.60 (m, 2H, CH₂), 3.80 (dq, J =

5.6, 10.6 Hz, 1H, G₅H), 4.10 (d, J =10.5 Hz, 1H, G₆H), 4.30 (dt, J =12.4, 12.6 Hz, 1H, G₆H), 4.78 (dt, J =9.6, 9.6 Hz, 1H, G₃H), 5.0 (t, J =9.9 Hz, 1H, G₄H), 5.30 (t, J =9.9 Hz, 1H, G₂-H), 5.80 (t, J =9 Hz, 1H, G₄H), 5.97 (t, J =9.0 Hz, 1H, NH^B), 7.18 (q, J =7.5, 18.6 Hz, 2H, ArH), 7.31 (q, J =5.4, 12.6 Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, J =8.4 Hz, 1H, NH^A); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 14.70 (ArCH₃), 14.80 (ArCH₂), 18.18 (ArCH₃), 20.78, 20.93 (COCH₃), 61.81, 68.53, 70.45, 72.89, 73.65, 83.12 (Gly), 127.64, 129.32, 130.01, 131.61, 137.46, 143.18 (Ar), 169.76, 170.04, 170.68, 170.83 (C=O), 182.92 (C=S); IR (KBr) ν : 3282, 3168, 1754, 1238 cm⁻¹; MS m/z (%): 546 (M⁺+Na, 100), 562 (M⁺+K, 14). Anal. calcd for C₂₄H₃₂N₂O₉S: C 54.68, H 6.68, N 5.21; found C 55.54, H 6.71, N 5.18.

1.5 化合物 V1~V10 合成通法

于冰浴冷却下向配有回流冷凝管、温度计和恒压滴液漏斗的 50 mL 三颈圆底烧瓶中加入 2 mmol 化合物 IV 和 10 mL 氯仿, 搅拌片刻使之溶解, 再向体系内缓慢滴加含有 6.52 mmol 甲醇钠的 10 mL 甲醇溶液, 于 0 °C 反应 2 h 后, 旋干溶剂, 得粗品。

1.5.1 邻氯苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V1)

粗产物用水重结晶, 得白色针状结晶 0.57 g, 收率 82%, m.p. 154~156 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O) δ : 3.14 (d, J =5.7 Hz, 3H, GH), 3.23 (t, J =4.8 Hz, 1H, GH), 3.48 (t, J =4.5 Hz, 1H, GH), 3.63 (d, J =6.6 Hz, 1H, GH), 5.28 (s, 1H, G₁H), 7.23 (d, J =7 Hz, 1H, ArH), 7.32 (t, J =7.5 Hz, 1H, ArH), 7.50 (d, J =7 Hz, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O) δ : 62.21, 70.36, 75.12, 76.38, 80.96, 88.63 (Gly), 127.38, 127.46, 128.35, 131.65, 137.21 (Ar), 182.68 (C=S); IR (KBr) ν : 3251, 1519 cm⁻¹; MS m/z (%): 370.8 (M⁺+Na, 82), 386.9 (M⁺+K, 100). Anal. calcd for C₁₃H₁₇ClN₂O₅S: C 44.76, H 4.90, N 8.03; found C 44.95, H 4.85, N 8.10.

1.5.2 间氯苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V2)

粗产物用 95% 乙醇重结晶, 得白色粉末状固体 0.59 g, 收率 85%, m.p. 120~122 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O) δ : 3.14 (d, J =4.2 Hz, 3H, GH), 3.24 (t, J =5.1 Hz, 1H, GH), 3.43 (t, J =4.2 Hz, 1H, GH), 3.46 (t, J =1.8 Hz, 1H, GH), 5.28 (s, 1H, G₁H), 7.18 (d, J =4.2 Hz, 1H, ArH), 7.36 (t, J =4.6 Hz, 2H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O) δ : 61.43, 70.24, 75.78, 76.42, 81.31, 88.74 (Gly), 124.31, 124.52, 127.49, 132.74, 136.45, 138.82 (Ar), 181.98 (C=S); IR (KBr) ν : 3251, 1513 cm⁻¹; MS m/z (%): 370.9 (M⁺+Na, 100), 387 (M⁺+K, 62). Anal. calcd for C₁₃H₁₇ClN₂O₅S: C 44.76, H 4.90, N 8.03; found C 44.52, H 4.87, N 8.12.

1.5.3 3,4-二氯苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V3)

粗产物用 95% 乙醇重结晶, 得白色颗粒状固体 0.695 g, 收率 91%, m.p. 194~196 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 3.12 (d, $J=4.2$ Hz, 3H, GH), 3.24 (t, $J=3$ Hz, 1H, GH), 3.44 (d, $J=4.2$ Hz, 1H, GH), 3.63 (d, $J=6.6$ Hz, 1H, GH), 5.26 (s, 1H, G_1H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 8.00 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 61.23, 70.27, 72.98, 77.87, 78.88, 84.10 (Gly), 123.75, 124.91, 126.74, 130.87, 131.11, 139.96 (Ar), 182.40 (C=S); IR (KBr) ν : 3266, 1544 cm^{-1} ; MS m/z (%): 450.4 (M^++Na , 100), 421.1 (M^++K , 30). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 40.74, H 4.21, N 7.31; found C 40.81, H 4.18, N 7.34.

1.5.4 2,5-二氯苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V4)

粗产物用水重结晶, 得白色粉末状固体 0.71 g, 收率 93%, m.p. 152~154 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 3.15 (t, $J=4.5$ Hz, 3H, GH), 3.24 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, GH), 3.45 (d, $J=4.5$ Hz, 1H, GH), 3.65 (d, $J=6.9$ Hz, 1H, GH), 5.26 (d, $J=4.5$ Hz, 1H, G_1H), 7.29 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.54 (d, $J=9$ Hz, 1H, ArH), 8.05 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 62.25, 71.43, 72.34, 76.24, 78.86, 84.42 (Gly), 127.76, 128.32, 130.54, 133.26, 134.47, 137.51 (Ar), 183.27 (C=S); IR (KBr) ν : 3324, 1511 cm^{-1} ; MS m/z (%): 450.2 (M^++Na , 92), 421.4 (M^++K , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 40.74, H 4.21, N 7.31; found C 40.91, H 4.17, N 7.19.

1.5.5 3,5-二氯苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V5)

粗产物用水重结晶, 得白色粉末 0.66 g, 收率 87%, m.p. 148~150 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 3.13 (d, $J=12$ Hz, 3H, GH), 3.22 (d, $J=3$ Hz, 1H, GH), 3.44 (d, $J=6$ Hz, 1H, GH), 3.63 (d, $J=6$ Hz, 1H, GH), 5.26 (s, 1H, G_1H), 7.33 (s, 1H, ArH), 7.67 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 63.48, 71.22, 73.99, 78.67, 79.89, 84.35 (Gly), 125.75, 136.87, 137.61, 140.96 (Ar), 183.40 (C=S); IR (KBr) ν : 3299, 1542 cm^{-1} ; MS m/z (%): 405.2 (M^++Na , 100), 421.4 (M^++K , 30). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 40.74, H 4.21, N 7.31; found C 40.87, H 4.15, N 7.20.

1.5.6 邻氟苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V6)

粗产物用水重结晶, 得无色透明颗粒状结晶 0.56 g, 收率 85%, m.p. 150~152 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 3.13 (s, 3H, GH), 3.24 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, GH), 3.48 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, GH), 5.28 (s, 1H, G_1H), 7.18 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.25 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, ArH); ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 61.17, 70.21, 73.11, 77.96, 78.81, 84.40 (Gly), 116.10,

116.37, 124.67, 127.54, 128.58, 157.76 (Ar), 183.56 (C=S); IR (KBr) ν : 3238, 1538 cm^{-1} ; MS m/z (%): 354.7 (M^++Na , 88), 370.8 (M^++K , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$: C 46.98, H 5.16, N 8.43; found C 46.59, H 4.98, N 8.38.

1.5.7 对氟苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V7)

粗产物用 95% 乙醇重结晶, 得白色粉末状固体 0.58 g, 收率 88%, m.p. 174~176 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 3.12 (q, $J=5.1$ Hz, 3H, GH), 3.23 (t, $J=5.1$ Hz, 1H, GH), 3.49 (d, $J=6.6$ Hz, 1H, GH), 3.63 (d, $J=4$ Hz, 1H, GH), 5.28 (s, 1H, G_1H), 7.17 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.47 (t, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 61.23, 70.30, 72.98, 77.90, 78.75, 84.16 (Gly), 115.54, 115.87, 126.62, 135.99, 159.82 (Ar), 182.80 (C=S); IR (KBr) ν : 3311, 1515 cm^{-1} ; MS m/z (%): 372 (M^++K , 100). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$: C 46.98, H 5.16, N 8.43; found C 46.99, H 5.27, N 8.41.

1.5.8 对硝基苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V8)

粗产物用乙醇: 氯仿($V:V=1:5$)柱层析, 得金黄色固体 0.57 g, 收率 80%, m.p. 152~154 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 3.15 (d, $J=4.2$ Hz, 2H, GH), 3.24 (t, $J=3.0$ Hz, 1H, GH), 3.44 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, GH), 3.64 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, GH), 5.30 (s, 1H, G_1H), 7.91 (d, $J=5.0$ Hz, 2H, ArH), 8.21 (d, $J=1.0$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 62.31, 70.26, 72.38, 77.34, 77.68, 83.27 (Gly), 123.42, 127.38, 144.76, 145.24 (Ar), 182.56 (C=S); IR (KBr) ν : 3320, 1510 cm^{-1} ; MS m/z (%): 382 (M^++Na , 62). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: C 43.45, H 4.78, N 11.69; found C 43.55, H 4.69, N 11.31.

1.5.9 苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V9)

粗产物用 95% 乙醇重结晶, 得白色针状结晶 0.50 g, 收率 80%, m.p. 152~154 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 3.12 (t, $J=4.5$ Hz, 2H, GH), 3.23 (t, $J=4.5$ Hz, 1H, GH), 3.44 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, GH), 3.64 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, GH), 5.29 (s, 1H, G_1H), 7.14 (t, $J=1.0$ Hz, 1H, ArH), 7.34 (t, $J=1.0$ Hz, 2H, ArH), 7.50 (d, $J=1.0$ Hz, 2H, ArH); ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ : 62.93, 71.35, 75.56, 77.12, 79.34, 84.47 (Gly), 124.86, 127.98, 132.47, 138.16 (Ar), 183.26 (C=S); IR (KBr) ν : 3288, 1540 cm^{-1} ; MS m/z (%): 336.6 (M^++Na , 100), 352.7 (M^++K , 68). Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 49.67, H 5.77, N 8.91; found C 49.59, H 5.85, N 8.79.

1.5.10 2,6-甲基苯胺基脱乙酰化糖基硫脲(V10)

粗产物用水重结晶, 得无色透明颗粒状固体 0.57 g, 收率 80%; m.p. 152~154 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$): 1.13 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.16 (s,

3H, ArCH₃), 2.51 (q, $J=6.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.17 (d, $J=4.6$ Hz, 3H, GH), 3.22 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, GH), 3.45 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, GH), 3.64 (t, $J=3.3$ Hz, 1H, GH), 5.26 (s, 1H, G₁H), 7.07 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, ArH), 7.14 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 8.14 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O) δ : 14.56 (CH₃), 16.31 (ArCH₃), 25.47 (CH₂), 61.87, 71.72, 76.47, 77.32, 78.26, 83.85 (Gly), 125.29, 126.37, 127.78, 135.34, 136.67, 139.45 (Ar), 182.99 (C=S); IR (KBr) ν : 3282, 1557 cm⁻¹; MS m/z (%): 378.7 (M⁺+Na, 84), 394.9 (M⁺+K, 100). Anal. calcd for C₁₆H₂₄N₂O₉S: C 53.91, H 6.79, N 7.86; found C 53.54, H 6.83, N 7.51.

1.6 化合物 IV 和 V 的活性测试

本文中化合物的活性测试采用平皿法, 选用敏感单子叶植物高粱作为测试对象, 以溶剂空白和除草剂氯嘧磺隆(Chlorimuron ethyl)作参比, 经药液作用后量取芽长和根长, 得到除草活性数据.

1.6.1 化合物 IV, V 和参比(氯嘧磺隆)溶液的配制

(1)称取 5 mg 待测化合物 IV, 用 0.5 mL 乙腈溶解, 用蒸馏水定容至 50 mL, 制得 100 μ g/mL 的待测药液.

(2)化合物 V 药液的配置方法则是将 5 mg 样品直接溶解在 10 mL 蒸馏水中定容至 50 mL, 制得 100 μ g/mL 的待测药液. 硫脲类化合物的水溶性均较差, 但是本文合成的化合物 V 可直接溶解于水中, 水中溶解度均较大.

(3)参比(氯嘧磺隆)按照 IV 的方法配制成 100 μ g/mL 的药液.

1.6.2 化合物 IV, V 活性测试方法

取直径 9.5 cm 的培养皿, 加入颗粒大小均匀、洗净烘干的河沙约 150 g, 加入 25 mL 的待测药液使沙子恰好全被润湿, 每个培养皿中植入 30 粒发芽均匀的高粱幼苗, 在 28 $^{\circ}$ C 的培养箱中培养 48 h, 取出量取芽长和根长, 与溶剂空白及除草剂氯嘧磺隆(Chlorimuron ethyl)参比进行比较, 计算对根和芽的抑制率. 化合物氯嘧磺隆(Chlorimuron ethyl)的抑制率为芽(77.29%)、根(85.47%).

计算方法: 抑制率=(参比-样品)/参比 \times 100%.

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

在糖类化合物的酰化保护中, 可供选择的催化剂众多, 如氯化锌、醋酸钠、醋酸钾、高氯酸等, 不同的路易斯酸催化, 将给出不同的异头碳产物. 使用氯化锌或高氯酸时给出 α 构型的溴代糖, 用醋酸钠、醋酸钾时得到 β 构型占主导的产物. 本文选择高氯酸作为酰化催化剂. 在溴代反应中, 由于溴和红磷的剧烈反应很容易使

体系温度升高而导致副产物的增多, 因此我们尝试从 0~25 $^{\circ}$ C 每隔 5 $^{\circ}$ C 进行反应, 最终选择了温度范围为 0~5 $^{\circ}$ C 时, 收率高达 98% 的条件. 而温度低于 0 $^{\circ}$ C 时, 反应得到的结果较差.

在糖基异硫氰酸酯的合成中, 我们发现, 当向体系中分别加入颗粒状、粉末状的 4 \AA 分子筛时, 粉末状的效果明显优于颗粒状的分子筛, 产物的收率也显著提高. 这可能是由于分子筛比表面积的增大, 有利于反应的进行. 当分子筛的活化温度逐渐升高时, 产物的收率有提高的趋势. 我们尝试在 100~500 $^{\circ}$ C 范围, 每隔 100 $^{\circ}$ C 进行活化, 产物收率均高于文献[17](收率 60%), 在 500 $^{\circ}$ C 的收率高出 20% 以上. 这说明, 活化温度的升高, 能更充分地除去分子筛中所包含的水, 从而能更好地降低溶剂中的水含量, 从而达到提高产物的收率的目的.

2.2 化合物的光谱

在葡萄糖基异硫氰酸酯的红外光谱中, 在 2100 cm⁻¹ 左右有一中等强度吸收峰, 为 NCS 的特征吸收. 在化合物 IV 中, 这一吸收峰消失, 同时在 3282~3340 范围和 3365~3400 cm⁻¹ 范围分别出现两种亚胺基氢的特征吸收, 说明两个亚胺基所处环境有所区别, 这一点在核磁上也得到证实. 1750 cm⁻¹ 附近的强吸收峰为乙酰基中羰基的伸缩振动吸收, 1220 cm⁻¹ 附近的较宽的强吸收则为硫羰基(C=S)的伸缩振动特征吸收. 在产物 V 中由于宽而强的羟基峰的存在掩蔽了亚胺 N—H 的吸收, 同时羰基的强吸收峰消失, 1220 cm⁻¹ 附近的硫羰基(C=S)的伸缩振动特征吸收仍然存在.

在质谱的数据中化合物 IV 和 V 基峰为 M⁺+Na 或 M⁺+K 峰, 说明糖基硫脲类化合物在质谱中易于结合金属离子. ¹H NMR 谱中, 在低场的 N—H 为与糖环相连的硫脲 N—H, 这一点可以从 IV10 的谱中得到证实. 在 IV10 谱中低场的 N—H 峰的化学位移在 7.8 左右, 但高场的 N—H 却出现在化学位移 6.0 附近出现, 这说明, 苯环上的供电子基的存在, 降低了苯环对亚胺基的诱导作用. 由于化合物 IV 中, C(1)氢即受到 C=S 的强吸电子效应又受到糖环的诱导, 化学位移出现在较低场区(化学位移在 5.7~5.9 之间). C(1)氢即受到邻位的 C(2)氢的耦合又受到 N 氢的耦合, 呈现出清晰的三重峰, 偶合常数也遵循 $J_{\text{顺}}=7\sim 10$ Hz, $J_{\text{反}}=2.5\sim 3.5$ Hz 的规律, 证明所合成化合物构型为 β 构型. 从化合物的核磁共振数据看出, 苯环上的取代基不同对 C(1)氢的化学位移影响不大.

在化合物 V 中, 化学位移在 2 左右甲基多重峰消失, 说明糖环的乙酰基保护已经脱除. 糖环上 C(1)氢化学位移变化不大, 其余糖环氢的化学位移变化比较明显.

2.2 化合物的除草活性

表 1 中负号表示药物对高粱芽或根的促进作用, 正号表示抑制作用.

表1 化合物IV和V的生物活性数据
Table 1 Biological activity data of compounds IV and V

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sprout IV	18.41	33.20	29.58	27.79	12.90	27.81	23.48	14.12	19.08	35.92
Root IV	4.95	24.02	28.90	2.49	12.37	16.78	-11.39	15.40	17.62	5.18
Sprout V	1.79	10.73	10.71	3.20	27.79	24.00	24.43	-1.96	22.59	18.57
Root V	4.27	11.73	14.67	16.37	6.42	17.55	-4.95	1.71	16.06	27.47

从表1的活性结果可以看出, 化合物均表现出一定的活性. 在化合物IV活性数据中芽长抑制率最高的为IV10, 抑制率为35.92%. 根长抑制率最高的为IV3, 抑制率为28.90%. 在化合物V中芽长抑制率最高的为V4, 抑制率为27.79%. 根长抑制率最高的为V10, 抑制率为27.47%.

对于化合物IV, 从苯环取代基电子效应可以看出, 取代基为吸电子基团时, 总体上均表现出较高的活性. 从吸电子取代基的位置来看, 当吸电子原子的位置在间位时, 结果显示较高的活性, 如IV2, IV3和IV6等. 而脱乙酰基保护的化合物V, 活性结果呈现下降趋势, 这可能是由于乙酰基的脱除使糖环上的羟基与水更好地形成氢键, 从而使硫脲结构的电子排布发生变化的缘故. 当苯环上取代基为供电子基时, 苯环上的给电子克服了糖环羟基的吸电子, 使硫脲结构的电子排布不会发生太大的改变, 活性较高. 活性结果也表明了这一结果, 如IV9芽抑制率19.08%、根抑制率17.62%和V9芽抑制率22.59%、根抑制率16.06%, IV10抑制率35.92%、根抑制率25.18%和V10芽18.57%、根抑制率27.47%.

从以上实验结果可以看出, 本文所设计合成的各化合物均表现出了一定的除草活性, 说明用糖类修饰农药分子的思想是可行的, 这项工作为新农药的开发提供了一条新的途径.

References

- Cleophax, J.; Olesker, A.; Rolland, A.; Gero, S. D. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1303.
- Spedaliere, C. J.; Ginter, J. M.; Johnston, M. V.; Mueller, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12758.
- Chayajarus, K.; Chambers, D. J.; Chughtai, M. J.; Fairbanks, A. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3797.
- Xu, R.; Hanson, S. R.; Zhang, Z. W.; Yang, Y. Y.; Schultz, P. G.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15654.
- Casas-Solvas, J. M.; Vargas-Berenguel, A.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*(21), 3687.
- Sun, C.-J.; Qi, Y.-X.; Li, A.-X.; Zhang, H.-K.; Zhang, J.-G. *Chin. J. Med. Chem.* **1999**, *9*, 245 (in Chinese). (孙昌俊, 戚聿新, 李爱霞, 张华坤, 张建国, 中国药物化学杂志, **1999**, *9*, 245.)
- Sun, C.-J.; Wang, Y.-G.; Chen, Z.-C.; Xue, P.; Hu, W.-F.; Xu, B.-L.; Zhao, Y.-R.; Wang, M.-L. *Chem. J. Chin. Univ.* **1994**, *15*, 1168 (in Chinese). (孙昌俊, 王义贵, 陈再成, 薛鹏, 胡为峰, 徐贝力, 赵越然, 王美玲, 高等学校化学学报, **1994**, *15*, 1168.)
- Akihito, Y.; Yoshihiro, M.; Hiroshi, S.; Yutaka, S. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 283.
- Araceli, S.; María, C. R.; Rosa Mariá, G.; Salvador, M.; José-Luis, R. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1360.
- Hou, L.-F.; Zhou, B.; Yang, L.; Liu, Z.-L. *Org. Bioorg. Chem.* **2004**, *2*, 1419.
- Service, R. F. *Science* **2001**, *291*, 2340.
- Brown, C. W.; Liu, S. Q.; Klucik, K. J.; Berlin, D.; Brennan, P. J.; Kaur, D.; Benbrook, D. M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1008.
- Xue, S.-J.; Ke, S.-Y.; Duan, L.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 227 (in Chinese). (薛思佳, 柯少勇, 段李平, 有机化学, **2004**, *24*, 227.)
- Selvakumar, N.; Srinivas, D.; Khera, M. K.; Kumar, M. S.; Mamidi, R. N. V. S.; Sarnaik, H.; Charavaryamath, C.; Rao, B. S.; Raheem, M. A.; Das, J.; Iqbal, J.; Rajagopalan, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3953.
- Xue, S.-J.; Ke, S.-Y.; Duan, L.-P.; Zhu, J.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 686 (in Chinese). (薛思佳, 柯少勇, 段李平, 朱剑明, 有机化学, **2004**, *24*, 686.)
- Wang, X.-C.; Yu, T.-Z.; Li, Z. *Chem. J. Chin. Univ.* **1999**, *20*, 1581 (in Chinese). (王喜存, 俞天智, 李政, 高等学校化学学报, **1999**, *20*, 1581.)
- Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fifth edition, United States with John Wiley & Sons, New York, **1989**, pp. 647~648.
- Martos, M. B.; Körösy, F. *Nature* **1950**, *165*, 369.
- Thisbe, K. L.; Christoffer, K. *Synthesis* **1995**, 1228.

(Y0505111 LU, Y. J.; ZHENG, G. C.)