S-(2-乙酰苯基)-二甲基硫代氨基甲酸酯环合产物的确定

戈俊^a 裴亚^a 王春丽^a Jesse Yang^b 陈瑛^{*,a}^a 复旦大学药学院 上海 201203)^b Intern from Henry M. Gunn High School, Palo Alto, CA USA)

摘要 通过 ¹H NMR, NOE 和 X-ray 等方法, 确定了 S-(2-乙酰苯基)-二甲基硫代氨基甲酸酯在 NaH/DMF 条件下的环合产物为苯并-2H-噻喃-2-酮, 而非文献报道的苯并-4H-噻喃-4-酮。探讨了苯并-2H-噻喃-2-酮和苯并-4H-噻喃-4-酮结构在氢谱上的规律性差异。

关键词 苯并-4H-噻喃-4-酮; 苯并-2H-噻喃-2-酮; 环合; S-(2-乙酰苯基)-二甲基硫代氨基甲酸酯

Clarification on the Structure of Cyclization Product of S-2-Acetylphenyl Dimethylthiocarbamate

Ge, Jun^a Qiu, Ya^a Wang, Chunli^a Yang, Jesse^b Chen, Ying^{*,a}^a Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai, China)^b Intern from Henry M. Gunn High School, Palo Alto, CA USA)

Abstract The structure of cyclization product from the reaction of S-2-acetylphenyl dimethylthiocarbamate with NaH in DMF was clarified by ¹H NMR, NOE and X-ray. It proved to be a benzo-2H-thiopyran-2-one instead of a benzo-4H-thiopyran-4-one reported in literature. The ¹H MNR chemical shift data of seven benzo-2H-thiopyran-2-ones and benzo-4H-thiopyran-4-ones were discussed, which might be useful for distinguishing benzo-2H-thiopyran-2-ones from benzo-4H-thiopyran-4-ones.

Keywords benzo-4H-thiopyran-4-one; benzo-2H-thiopyran-2-one; cyclization; S-2-acetylphenyl dimethylthiocarbamate

Suksdorfin (**1**)是从植物 *Lomatium Suksdorfi*^[1]的果实中分离得到的一种天然产物, 对其进行结构修饰得到具有显著抗 HIV 活性的 4-甲基-DCK [3',4'-di-O-(S)-camphanoyl-(+)-cis-khellactone] (**2**)^[2]和 2-乙基-DCP {3'R, 4'R-di-O-(S)-camphanoyl-2',2'-dimethyldihydropyrano[2, 3-f]chromone} (**3**)^[3]。我们之前的研究表明, 一些 1-thia-DCKs (**4**)^[4]显示了比 DCK 更好的抗 HIV 活性。对 DCK 类化合物结构简化修饰得到一系列 C 环开环的 DCKs (seco-DCK **5**)^[5]和 DCPs (seco-DCP **6**)^[6], 它们不但具有比化合物 **2** 更好的化学稳定性和抗 HIV 活性, 还对多耐药 HIV-1 病毒株显示出良好的敏感性。因此我们进一步设计了一系列新的 seco-DCKs 和 seco-DCPs 的生物电子等排体, 包括 1-硫杂的 seco-DCK (**7**)和 seco-DCP (**8**)化合物, 考察其活性。

Lau 等^[7]报道了 S-(2-乙酰苯基)-二甲基硫代氨基甲酸酯在 DMF/NaH 条件下发生的环合反应, 其产物苯并-4H-噻喃-4-酮(**9**)可以作为合成目标化合物 **8** 的中间体。但是这篇文献的数据并不能排除环合产物是苯并-2H-噻喃-2-酮(**10**)结构的可能性。

我们重复该文献的环合反应, 对产物进行了结构确证研究, 阐明了所得的环合产物为苯并-2H-噻喃-2-酮(**10**)结构, 并非文献报道的 4-酮化合物 **9** 的结构骨架。同时, 通过高斯软件计算^[8], **9a** 的能量为 -6716.810 J/mol, **10a** 的能量为 -6716.881 J/mol, 结果显示它们并没有显著能量差异。另外, 我们以 **10** 为中间体合成了目标化合物 **7**; 并进一步通过环合产物的烷基化反应, 讨论了苯并-2H-噻喃-2-酮(**10**)和苯并-4H-噻喃-4-酮(**9**)两类化合物氢谱化学位移的规律性差异。

* E-mail: yingchen71@fudan.edu.cn

Received April 11, 2012; revised July 24, 2012; published online August 6, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20272010, 30200348, 30873164).

国家自然科学基金(Nos. 20272010, 30200348, 30873164)资助项目。

1 结果与讨论

如 Scheme 1 所示, 以化合物 **11** 为原料合成得到中间体 *S*-(2-乙酰苯基)-二甲基硫代氨基甲酸酯(**13**), 并参

照 Lau 的方法分别由 **13a** 和 **13b** 环合得到 **10a** 和 **10b**.

Scheme 1

由于该文献没有提供环合产物的氢谱数据, 我们合成相应化合物无论是苯并-4*H*-噻喃-4-酮(**9**)还是苯并-2*H*-噻喃-2-酮(**10**)结构都没有直接对照. 因此, 我们用与文献报道一致的底物(**13a**)和反应条件合成得到 **10a**, 测定了其 X 单晶衍射结构(图 1), 晶体结构显示噻喃上的羰基位于 2-位, 而非 4-位.

图 1 **10a** 的单晶衍射结构
Figure 1 Crystal structure of **10a**

化合物 **10b** 的单晶没能培养成功, 我们测定了其 NOE 和 HMBC 谱以确定其结构. 在其 NOE 谱中, 当辐射羟基氢(δ 12.01)时可明显观测到 3-H (δ 5.93)与 5-H (δ 8.04)存在相关性. 而其 HMBC 谱则显示 5-H (^1H NMR δ 8.04)和羰基碳(^{13}C NMR δ 181.92)无明显相关. 这些数据与化合物 **10b** 为苯并-2*H*-噻喃-2-酮的结构特征相吻合.

而后, 我们进一步以化合物 **10b** 为原料经 Scheme 2 路线合成了目标产物 **7**, 且顺利得到了单晶并测定其 X 衍射结构(图 2), 同样显示羰基处在噻喃酮的 2-位, 进一步间接证实了化合物 **10b** 为苯并-2*H*-噻喃-2-酮的结构.

此外, 以化合物 **10b** 为原料, 在 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ 条件下与卤代烷发生烷基化可生成少量互变异构的苯并-4*H*-噻喃-4-酮结构的产物(**27**, **29**) (Scheme 3), 揭示了苯并-

Scheme 2

Scheme 3

图 2 7 的单晶衍射结构
Figure 2 Crystal structure of 7

2*H*-噻喃-2-酮在适当的反应条件下即可转化生成苯并-4*H*-噻喃-4-酮异构体。这暗示此两种异构体可以通过选择合适的碱性试剂和反应溶剂来控制互变异构平衡以获得相应产物。

表 1 列出化合物 10a, 10b 和烷基化产物的 ¹H NMR

化学位移数据, 可以发现本研究所得苯并-2*H*-噻喃-2-酮化合物中的 3-*H* 和 5-*H* 化学位移值普遍比苯并-4*H*-噻喃-4-酮结构中的相应 δ 值小约 0.3。这可能是在苯并-4*H*-噻喃-4-酮骨架中与苯环相连的酮基对近位的 5-*H* 和邻位的 3-*H* 产生更明显的去屏蔽效应, 使 δ 值向低场移动。这种具有规律性的化学位移上的差别对于区别这两种异构体的结构有一定的参考意义。

2 结论

在合成关键中间体 10b 的过程中发现文献[7]报道的 *S*-(2-乙酰苯基)-二甲基硫代氨基甲酸酯的环合产物的结构判断数据不充分, 本文综合 ¹H NMR, NOE 数据和单晶结构信息, 确定了在文献反应体系中的环合产物应为苯并-2*H*-噻喃-2-酮结构, 而非 4-酮结构; 同时还总结了本研究所得苯并-2*H*-噻喃-2-酮结构和苯并-4*H*-噻喃-4-酮结构化合物的氢谱化学位移的规律性差异。

表 1 部分苯并-2H-噻喃-2-酮和苯并-4H-噻喃-4-酮的氢谱化学位移值

Table 1 ^1H MNR chemical shift data of some benzo-2H-thiopyran-2-ones and benzo-4H-thiopyran-4-ones

Compd.	$\delta(3\text{-H})$	$\delta(5\text{-H})$	$\delta(6\text{-H})$	$\delta(8\text{-H})$
10a	5.92	8.02	7.03	7.16
10b	5.93	8.04	7.10	7.19
14	5.99	8.05	7.04	7.10
26	5.98	8.08	7.04	7.09
28	5.97	8.06	7.03	7.09
27	6.30	8.38	7.12	7.11
29	6.31	8.38	7.11	7.10

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点用毛细管法测定, 温度计未校正. TLC 用板为 0.2 mm GF245 高效薄层层析硅胶板. 柱层析使用 300~400 目硅胶或硅胶 H 装柱. ^1H NMR 谱用 Bruker-DPX 400 MHz 或 Bruker-Advance 500 MHz 核磁共振仪测定, 内标为 TMS (δ 0.0) 或 CDCl_3 (δ 7.27). ^{13}C NMR 谱在 Varian Mercury 300 核磁共振仪上测定. MS 在 HP5973N 型质谱仪上测定. X 衍射由复旦大学分析测试中心测定. 所用试剂均为市售分析纯或化学纯.

3.2 实验方法

2-二甲基硫代氨基甲酰氧基-4-甲氧甲氧基-苯乙酮 (**12b**): 在 50 mL 圆底瓶中, 加入化合物 **11b** (1.0 g, 5.1 mmol), 碳酸钾 (2.82 g, 20.4 mmol), *N,N*-二甲基硫代氨基甲酰氯 (1.26 g, 10.2 mmol) 和甲醇约 10 mL, 室温搅拌反应; 1 h 后原料基本消失完全; 反应液用约 200 mL 冰水水析, 抽滤, 得浅黄色固体, 乙酸乙酯重结晶得白色固体 **12b** (1.3 g, 93.2%). m.p. 118~119 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.50 (s, 3H, COCH_3), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.47 [d, $J=10.25$ Hz, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 5.22 (s, 2H, OCH_2O), 6.76 (d, $J=2.41$ Hz, 1H, 6-H), 6.96 (dd, $J=8.73$, 2.41 Hz, 1H, 4-H), 7.80 (d, $J=8.73$ Hz, 1H, 3-H); MS (EI) m/z (%): 283 (M^+ , 1.74), 88 (100).

2-二甲基氨基甲酰硫基-4-甲氧甲氧基-苯乙酮 (**13b**): 化合物 **12b** (9 g, 31.76 mmol) 置于 100 mL 圆底瓶中, 加入 1,2-二氯苯约 38 mL, 氮气保护下加热回流反应; 9 h 后停止反应, 冷却后反应液直接湿法上硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=8:1$]得主产物点黄色油状物 **13b** (3.4 g, 34.4%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.57 (s, 3H, COCH_3), 3.07 [br s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.47 (s, 3H, OCH_3), 5.21 (s, 2H, OCH_2O), 7.07 (dd, $J=8.61$, 2.41 Hz, 1H, 4-H), 7.28 (d, $J=2.41$ Hz, 1H,

6-H), 7.65 (d, $J=8.61$ Hz, 1H, 3-H); MS (EI) m/z (%): 283 (M^+ , 2.36), 72 (100).

1-硫杂-4-羟基-7-甲氧甲氧基-2H-色烯-2-酮 (**10b**): 化合物 **13b** (1.79 g, 6.32 mmol) 加入约 22 mL 无水 DMF 溶解, 加入 NaH 固体 (365 mg, 7.6 mmol, 50% in mineral oil), 氮气保护, 室温条件下搅拌反应; 9 h 后原料完全消失, 用 1 mol/L HCl (约 30 mL) 调节反应液至中性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥、过滤, 浓缩得红棕色油状物, 经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$]得化合物 **10b** (1.15 g, 76.8%). m.p. 168~169 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 Hz) δ : 3.37 (s, 3H, OCH_3), 5.28 (s, 2H, OCH_2O), 5.93 (s, 1H, 3-H), 7.10 (dd, $J=8.99$, 2.35 Hz, 1H, 6-H), 7.19 (d, $J=2.35$ Hz, 1H, 8-H), 8.04 (d, $J=8.61$ Hz, 1H, 5-H), 12.10 (s, 1H, OH); MS (EI) m/z (%): 238 (M^+ , 14.87), 45 (100).

1-硫杂-4-羟基-7-甲氧基-2H-色烯-2-酮 (**10a**): 化合物 **13a** (0.25 g, 1 mmol) 加入无水 DMF (10 mL) 溶解, 加入 NaH 固体 (58 mg, 1.2 mmol, 50% in mineral oil), 氮气保护, 室温条件下搅拌反应; 9 h 后原料完全消失, 用 1 mol/L HCl (30 mL) 调节反应液至中性, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥、过滤, 浓缩得红棕色油状物, 经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=4:1$]得化合物 **10a** (129 mg, 62.0%). m.p. 251~254 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 Hz) δ : 3.86 (s, 3H, OCH_3), 5.94 (s, 1H, 3-H), 7.06 (dd, $J=8.80$, 2.40 Hz, 1H, 6-H), 7.19 (d, $J=2.00$ Hz, 1H, 8-H), 8.05 (d, $J=9.20$ Hz, 1H, 5-H), 12.12 (s, 1H, OH); HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 209.0272, found 209.0266.

1-硫杂-4-甲氧基-7-羟基-2H-色烯-2-酮 (**15**): 化合物 **14** (1.0 g, 3.97 mmol) 溶解于乙醇 (35 mL) 中, 加入 0.7 mL 2 mol/L 盐酸; 加热回流反应, 反应液为浅红色, 0.5 h 后原料消失完全, 冷却, 减压蒸除溶剂, 过滤, 得浅粉红色固体 **15**, 干燥约重 800 mg, 收率 97.0%, 乙酸乙酯重结晶得浅粉红色晶体. mp 213~214 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 Hz) δ : 3.95 (s, 3H, OCH_3), 6.00 (s, 1H, 3-H), 6.88~6.90 (m, 2H, 6-H and 8-H), 7.94 (d, $J=9.39$ Hz, 1H, 5-H), 10.59 (s, 1H, 7-OH); MS (ESI) m/z (%): 209.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

1-硫杂-4-甲氧基-7-羟基-8-甲酰基-2H-色烯-2-酮 (**16**): 化合物 **15** (635 mg, 3 mmol) 和乌洛托品 (2.93 g, 21 mmol) 置于 100 mL 圆底瓶中, 加入约 15 mL 冰醋酸, 于外温 100 $^{\circ}\text{C}$ 左右加热反应; 1 h 后原料反应完全, 减压蒸除约 4 mL 冰醋酸后, 加入约 11.3 mL 5 mol/L 盐酸, 析出较多浅黄色固体; 加热回流 20 min 后, 反应液倾入约 200 mL 冰水中, 析出大量浅黄色固体; 过滤, 固体干燥

后用乙酸乙酯重结晶, 得浅黄色固体 **16** (325 mg, 45.8%). m.p. 264~265 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 Hz) δ : 3.95 (s, 3H, OCH₃), 6.09 (s, 1H, 3-H), 7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 6-H), 8.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 5-H), 10.49 (s, 1H, 7-OH), 11.93 (s, 1H, 8-CHO); MS (EI) m/z (%): 236 (M^+ , 45.38), 208 (100).

1-硫杂-8-(1,3-二氧杂戊烷-2-基)-7-羟基-4-甲氧基-2H-苯并吡喃-2-酮(**17**): 化合物 **16** (230 mg, 0.97 mmol), 乙二醇(182 mg, 2.92 mmol)和 pTS 固体(10 mg, cat.)置于 50 mL 圆底瓶中, 加入 10 mL 溶剂苯, 回流分水反应; 2 h 后原料完全消失. 反应液稀释后用饱和碳酸氢钠水溶液洗、饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩析出白色固体, 过滤得固体 **17** (220 mg, 81.5%), 直接用于下一步反应.

1-硫杂-8-(1,3-二氧杂戊烷-2-基)-7-异丙氧基-4-甲氧基-2H-苯并吡喃-2-酮(**18**): 化合物 **17** (180 mg, 0.64 mmol)溶于约 10 mL 丙酮中, 加入无水碳酸钾(442 mg, 3.2 mmol), 碘化钾(20 mg, cat.)和溴代异丙烷(0.2 mL, 1.92 mmol), 加热回流反应, 5 h 后反应完; 溶剂浓缩后, 残留物用二氯甲烷溶解, 过滤去除不溶固体, 滤液浓缩即析出白色固体 **18** (160 mg, 77.3%). m.p. 139~140 °C; ^1H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 1.38 (d, $J=5.9$ Hz, 6H, 2×CH₃ in isopropyl), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.04~4.38 [m, 4H, O(CH₂)₂O], 4.66~4.72 (m, 1H, CH in isopropyl), 5.99 (s, 1H, 3-H), 6.48 (s, 1H, 9-H), 6.97 (d, $J=9.27$ Hz, 1H, 6-H), 8.15 (d, $J=9.27$ Hz, 1H, 5-H); MS (ESI) m/z (%): 323.2 (M^+ +H).

1-硫杂-4-甲氧基-7-异丙氧基-8-甲酰基-2H-色烯-2-酮(**19**): 化合物 **18** (150 mg, 0.47 mmol)溶于约 4.5 mL THF 溶剂中, 加入约 3.5 mL 2 mol/L 盐酸, 室温条件下搅拌反应; 10 min 后原料完全消失, 反应液用乙酸乙酯萃取多次; 有机相水洗至中性, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 析出白色固体 **19** (125 mg, 96.9%). m.p. 212~214 °C; ^1H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 1.46 (d, $J=5.9$ Hz, 6H, 2×CH₃ in isopropyl), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.80~4.86 (m, 1H, CH in isopropyl), 6.03 (s, 1H, 3-H), 7.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 6-H), 8.35 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 5-H), 11.32 (s, 1H, 8-CHO); MS (EI) m/z (%): 278 (M^+ , 28.60).

1-硫杂-4-甲氧基-7-异丙氧基-8-羟甲基-2H-色烯-2-酮(**20**): 化合物 **19** (90 mg, 0.32 mmol)置于 50 mL 圆底瓶中, 加入约 3.5 mL 甲醇, 搅拌未能溶解, 加入 NaBH₄ (20 mg, 0.49 mmol), 轻微放热, 且原料完全溶解, 反应液呈无色透明; 0.5 h 后原料反应完, 用 2 mol/L 盐酸调节反应液至 pH 约为 3~4 后, 用乙酸乙酯萃取, 有机相

水洗至中性, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩, 析出浅黄色固体, 过滤得化合物 **20** (88 mg, 97.1%). m.p. 122~124 °C; ^1H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 1.42 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, 2×CH₃ in isopropyl), 2.28 (br s, 1H, OH), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.72~4.76 (m, 1H, CH in isopropyl), 4.86 (d, $J=5.1$ Hz, 2H, CH₂O), 5.98 (s, 1H, 3-H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 6-H), 8.10 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, 5-H); MS (ESI) m/z (%): 281.0 (M^+ +H), 583.2 (2 M^+ +Na).

1-硫杂-4-甲氧基-7-异丙氧基-8-樟脑酯基亚甲基-2H-色烯-2-酮(**7**): 化合物 **20** (55 mg, 0.20 mmol), DMAP 固体(50 mg, 0.40 mmol)和(S)-樟脑酰氯固体(65 mg, 0.30 mmol)置于 50 mL 圆底瓶中, 加入约 4 mL 无水 CH₂Cl₂ 溶剂, 室温条件下搅拌反应; 1 h 原料基本消失完全; 反应液浓缩后, 湿法上样硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{二氯甲烷}): V(\text{甲醇})=40:1$]得产物点重约 85 mg, 乙酸乙酯重结晶得白色晶体 **7** (85 mg, 94.4%). m.p. 184~185 °C; ^1H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 0.96~1.09 (m, 9H, 3×CH₃ in Camphanoyl), 1.36~1.38 (m, 6H, 2×CH₃ in isopropyl), 1.62~2.44 (m, 4H, 2×CH₂ in camphanoyl), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.68~4.74 (m, 1H, CH in isopropyl), 5.43 (m, 2H, CH₂O), 5.99 (s, 1H, 3-H), 6.98 (d, $J=8.78$ Hz, 1H, 6-H), 8.16 (d, $J=8.78$ Hz, 1H, 5-H); MS (ESI) m/z (%): 461.2 (M^+ +H), 483.1 (M^+ +Na); HRMS calcd for C₂₄H₂₈O₇S (M^+ +H) 461.1634, found 461.1628.

化合物 **14** 和 **25**: 化合物 **10b** (1.88 g, 7.9 mmol)加入约 10 mL 无水 DMF 溶解, 加入无水碳酸钾(4.36 g, 31.6 mmol), 滴加碘甲烷(1.7 mL, 27.65 mmol), 室温条件下搅拌反应; 0.5 h 后原料反应完全, 反应液倾入 2 mol·L⁻¹ 盐酸(200 mL)中, 乙酸乙酯萃取, 饱和 Na₂S₂O₃ 溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩后经硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=6:1$]得白色固体 **14** (570 mg, 30.2%, m.p. 100~102 °C)和 **25** (850 mg, 45.3%, m.p. 119~121 °C).

1-硫杂-4-甲氧基-7-甲氧甲氧基-2H-色烯-2-酮(**14**): ^1H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, 4-OCH₃), 5.23 (s, 2H, OCH₂O), 6.00 (s, 1H, 3-H), 7.04 (dd, $J=8.99, 2.37$ Hz, 1H, 6-H), 7.10 (d, $J=2.37$ Hz, 1H, 8-H), 8.05 (d, $J=8.99$ Hz, 1H, 5-H); MS (EI) m/z (%): 252 (M^+ , 25.41), 224 (18.58), 45 (100).

25: ^1H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 1.51 (s, 6H, 2×CH₃), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 5.24 (s, 2H, OCH₂O), 6.90 (d, $J=2.33$ Hz, 1H, 8-H), 6.98 (dd, $J=8.77, 2.33$ Hz, 1H, 6-H), 8.03 (d, $J=8.77$ Hz, 1H, 5-H); MS (EI) m/z (%): 266 (M^+ , 20.64), 196 (24.01), 45 (100).

化合物 **26** 和 **27**: 化合物 **10b** (1.88 g, 7.9 mmol)加入

约 10 mL 无水 DMF 溶解, 加入无水碳酸钾(3.74 g, 26.86 mmol), 滴加溴乙烷(1.8 mL, 23.70 mmol), 室温条件下搅拌反应; 1.5 h 后原料反应完全, 生成两个产物点; 反应液倾入 200 mL 冰水中, 析出白色固体, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 6 : 1$]先后得白色固体 **26** (1.43 g, 75.6%, m.p. 112~114 °C)和 **27** (95 mg, 5%, m.p. 111~113 °C).

1-硫杂-4-乙氧基-7-甲氧甲氧基-2H-色烯-2-酮(26): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Hz) δ : 1.52~1.54 (m, 3H, CH_3 in ethyl), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 4.13~4.18 (m, 2H, CH_2 in ethyl), 5.24 (s, 2H, OCH_2O), 5.98 (s, 1H, 3-H), 7.04 (dd, $J=9.00$, 1.57 Hz, 1H, 6-H), 7.09 (d, $J=1.57$ Hz, 1H, 8-H), 8.08 (d, $J=9.00$ Hz, 1H, 5-H); MS (ESI) m/z (%): 267.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 555.1 ($2\text{M}^+ + \text{Na}$).

27: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Hz) δ : 1.48 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3 in ethyl), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 4.22 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2 in ethyl), 5.25 (s, 2H, OCH_2O), 6.30 (s, 1H, 3-H), 7.11 (d, $J=2.35$ Hz, 1H, 8-H), 7.12 (dd, $J=9.78$, 2.35 Hz, 1H, 6-H), 8.38 (d, $J=9.78$ Hz, 1H, 5-H); MS (ESI) m/z (%): 267.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 555.1 ($2\text{M}^+ + \text{Na}$).

化合物 **28** 和 **29**: 化合物 **10b** (1.88 g, 7.9 mmol)加入约 10 mL 无水 DMF 溶解, 加入无水碳酸钾(3.74 g, 26.86 mmol)和溴代异丙烷(2.5 mL, 23.7 mmol), 加热至外温 80 °C 搅拌反应, 3 h 后原料基本反应完, 反应液倾入 200 mL 冰水中, 析出白色固体, 硅胶柱层析分离[洗脱剂: $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 6 : 1$]先后得白色固体化合物 **28** (1.62 g, 85.7%, m.p. 85~86 °C)和 **29** (98 mg, 5%, m.p. 84~86 °C).

1-硫杂-4-异丙氧基-7-甲氧甲氧基-2H-色烯-2-酮(28): ^1H NMR (CDCl_3 , 500 Hz) δ : 1.45~1.46 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$ in isopropyl), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 4.68~4.73 (m, 1H, CH in isopropyl), 5.23 (s, 2H, OCH_2O), 5.97 (s, 1H, 3-H), 7.03 (dd, $J=8.99$, 2.37 Hz, 1H, 6-H), 7.09 (d, $J=2.37$ Hz, 1H, 8-H), 8.06 (d, $J=8.99$ Hz, 1H, 5-H); MS (EI) m/z (%): 280 (M^+ , 29.60), 210 (33.37), 45 (100).

29: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 Hz) δ : 1.42~1.43 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$ in isopropyl), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 4.77~4.80 (m, 1H, CH in isopropyl), 5.24 (s, 2H, OCH_2O), 6.31 (s, 1H, 3-H), 7.10 (d, $J=2.35$ Hz, 1H, 8-H), 7.11 (dd, $J=9.78$,

2.35 Hz, 1H, 6-H), 8.38 (d, $J=9.78$ Hz, 1H, 5-H); MS (ESI) m/z (%): 280 (M^+ , 22.11), 238 (14.59), 45 (100).

致谢 感谢本单位药物化学教研室付伟副研究员对化合物 **9a** 和 **10a** 利用高斯软件能量精确计算提供的帮助.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **10b** 的 NOE 和 HMBC 谱可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载. CCDC-872263 & 872264 含有本文两个单晶结构的补充数据, 可在以下网址免费查询 www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

References

- [1] Lee, T. T.; Kashiwada, Y.; Huang, L.; Snider, J.; Cosentino, L. M.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem.*, **1994**, 2, 1051.
- [2] Xie, L.; Takeuchi, Y.; Cosentino, L. M.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2151.
- [3] Yu, D. L.; Chen, C. H.; Brossi, A.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4072.
- [4] Xia, P.; Yin, Z. J.; Chen, Y.; Zhang, Q.; Zhang, B. N.; Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Kilgore, N.; Wild, C.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 12, 3341.
- [5] Tang, J.; Qian, K. D.; Zhang, B. N.; Chen, Y.; Xia, P.; Yu, D. L.; Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Chen, C. H.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4363.
- [6] Chen, Y.; Cheng, M.; Liu, F. Q.; Xia, P.; Qian, K. D.; Yu, D. L.; Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Chen, C. H.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 46, 4924.
- [7] Lau, C. K.; Belanger, P. C.; Dufresne, C.; Scheigetz, J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1670.
- [8] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, Jr., J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.

(Li, L.; Fan, Y.)