

经由 3-乙酰基-2-丁烯内酯烯醇醚与胺类衍生物区域选择性制备烯胺酮

赵宇 汤博 刘鑫磊 李婉祯 黄铭一 王明安*

(中国农业大学应用化学系 北京 100193)

摘要 在乙醇溶液中具有烯醇醚结构的 3-乙酰基-4-甲氧基-2-丁烯内酯和 3-(1-甲氧基亚乙基)-4-羰基-2-丁内酯与不同的胺类衍生物发生区域选择性加成-消除反应生成一系列新的稳定的烯胺酮结构衍生物。它们的化学结构经 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、X 射线衍射和高分辨质谱的确证。其中生成的 3-(1-胺基亚乙基)-4-氧代-2-丁内酯类化合物存在明显的 *Z/E* 两种异构体。同时对制备反应中产生的副产物结构也进行了确证。

关键词 3-乙酰基-4-甲氧基-2-丁烯内酯; 3-(1-甲氧基亚乙基)-4-羰基-2-丁内酯; 加成-消除反应; 烯胺酮

Regioselective Preparation of Enaminone via Enol Methyl Ether of 3-Acetyl-2-butenolide and Different Amines

Zhao, Yu Tang, Bo Liu, Xinlei Li, Wanzhen Huang, Mingyi Wang, Ming'an*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract The regioselective addition-elimination of 3-acetyl-4-methoxy-2-butenolide and 3-(1-methoxy ethylidene)furan-2,4-dione having enol ether with different amines yielded novel stable enaminone derivatives in ethanol solution. Their structures were elucidated by ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS and X-ray diffraction data. Among of them, the *Z/E* isomers were observed for 3-(1-aminoethylidene)-furan-2,4-dione. The structures of byproducts for preparing intermediates and title compounds were also characterized.

Keywords 3-acetyl-4-methoxy-2-butenolide; 3-(1-methoxyethylidene)-furan-2,4-dione; addition-elimination; enaminone

自从咪唑菌酮(1)被开发为新型杀菌剂以来,咪唑啉酮类杀菌剂类化合物(如 2, 3)成为近年来新农药创制中的热点(图 1)^[1~4]。丁烯内酯是其衍生物具有显著杀虫杀菌活性的药效团之一^[5],其中 3-乙酰基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯是典型的丁烯内酯衍生物,因而它的含氮衍生物的合成及生物活性评价近来受到了关注^[6],文献上未见到咪唑啉酮类衍生物的研究中将 3-乙酰基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯引入其核心结构的报道。本课题组^[7,8]在开展咪唑啉酮类杀菌剂的研究中,首次报道^[9]根据活性亚结构拼接原理将两个活性基团组合在同一分子中设计合成了 5-(5,5-二甲基-3-亚乙基)-2-氨基咪唑啉酮类化合物(4)(图 1),发现它们具有显著的农用杀菌活性。甲氧基丙烯酸酯是近年来使用最广的农用杀菌剂,其中甲氧基丙烯酸结构片段对提高杀菌活性起到了至关重要

的作用,为此作者设计将前文中具有杀菌活性的 5-(4,5,5-三甲基-3-亚乙基)-2-氨基咪唑啉酮分子中的 4-甲基替换为 4-甲氧基合成 5-[4-甲氧基-5,5-二甲基(或螺环己基)-3-亚乙基]-2-氨基咪唑啉酮,以考察甲氧基丙烯酸酯片段的提高是否可以提高该类化合物的杀菌活性。

参照文献[7~9]合成路线,中间体 3-乙酰基-4-甲氧基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯与硫代乙内酰脲在乙醇胺催化下进行缩合时,作者发现并未发生 Knoevenagel 缩合反应,而是直接与乙醇胺发生了副反应,为此采用 2D NMR 方法对该副产物的化学结构进行了研究。在此基础上通过扩展底物 3-乙酰基-4-甲氧基-5,5-二甲基(或螺环己基)-2-丁烯内酯与不同的有机胺反应区域选择性地得到了大位阻的同类型烯胺酮类反应产物,另一方面 3-(1-甲氧基亚乙基)-4-羰基-2-丁内酯与不同的烷基和苄

* Corresponding author. E-mail: wangma@cau.edu.cn

Received November 10, 2016; revised December 14, 2016; published online December 21, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21172254) and the National Key Technologies R&D Program of China (No. 2011BAE06B04).

国家自然科学基金(No. 21172254)和国家十二五科技支撑计划(No. 2011BAE06B04)资助项目。

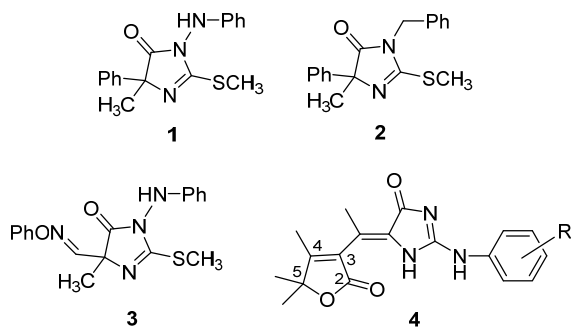


图1 典型的咪唑啉酮杀菌剂

Figure 1 Typical imidazolinone fungicides

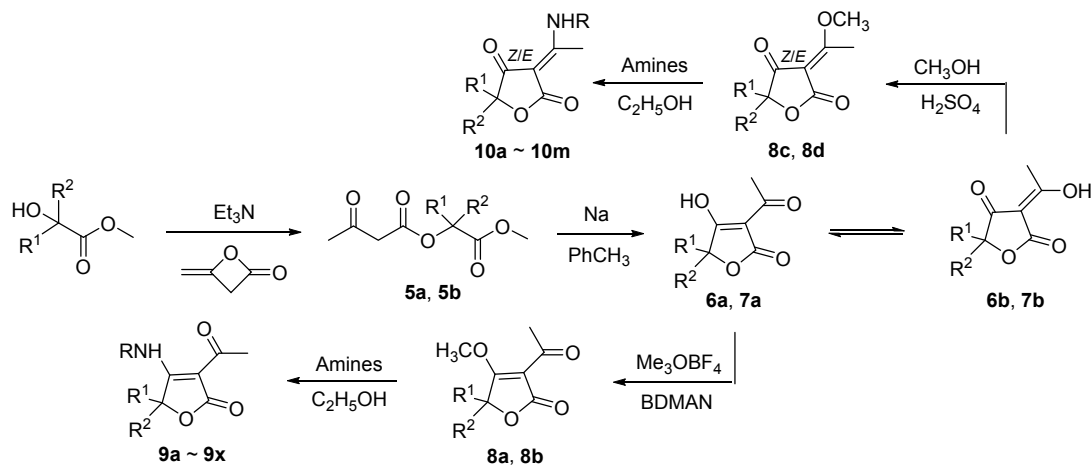
基胺类衍生物也可以发生区域选择性反应生成一系列具有 *Z/E* 两种异构体的烯胺酮衍生物, 但与芳胺、杂环胺以及二级胺却难以发生反应, 显示出两种烯醇醚不同的反应活性差异, 根据反应机理对这种差异进行了合理的解释. 化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.

1 结果与讨论

1.1 关键中间体烯醇醚的合成及其副产物的结构

参考文献[10]我们以 2-羟基-2-甲基丙酸甲酯和 1-羟基环己基甲酸甲酯为原料与乙烯酮反应顺利得到乙

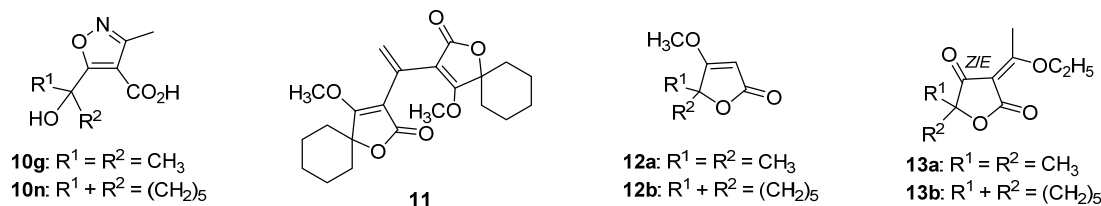
酰乙酸酯 **5a** 和 **5b**, 它们在金属钠作用下关环合成了关键中间体 **6** 和 **7** (Scheme 1), 该类化合物以钠盐形式存在易溶于水使得收率较低, 后来通过先酸化再萃取的方式高收率地得到了化合物 **6** 和 **7**, 化合物 **6** 和 **7** 存在 **6a** 和 **6b**, **7a** 和 **7b** 两种形式的互变异构体, 但在 ^1H NMR 谱上表现并不明显. 在对 **6** 的羟基进行甲基保护时, 发现常用反应条件如在干燥四氢呋喃(THF)中分别加入 $\text{NaH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ 等碱, 再滴加化学计量的 CH_3I , 无论在室温或加热至 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下都无法得到预期的甲基保护产物. 通过查阅文献并参照 Harras 等^[11]的方法用三甲基氧磷四氟硼酸盐和 1,8-双二甲胺基萘(BDMAN)进行甲基化反应选择性地制得单一异构体 **8a** 和 **8b**, 在大量制备化合物 **8b** 时意外分离得到副产物 **11**(图 2), 通过对其 HRMS、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、HMQC 和 HMBC 谱分析确定了结构并通过 X 射线衍射得到了证实(图 3), 采用 Zimmer 等^[12]的方法用甲醇及硫酸体系反应得到异构体 **8c** 和 **8d**, 化合物 **8c** 和 **8d** 由于双键构型理论上存在 *Z/E* 两种异构体, 但在 ^1H NMR 谱上也没有明显的表现, 在大量制备 **8c** 和 **8d** 时分离到副产物 **12a** 和 **12b**, 通过比较化合物 **8a** 和 **8b** 与副产物 **12** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR, 发现少了一个乙酰基而多了一个烯键质子和碳



5a, **6a**, **6b**, **8a**, **8c**, **9a** ~ **9l**, **10a** ~ **10f**: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$; **5b**, **7a**, **7b**, **8b**, **8d**, **9m** ~ **9x**, **10h** ~ **10m**: $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$

图式 1 3-乙酰基-2-丁烯内酯烯醇甲基醚与不同胺类衍生物的反应

Scheme 1 Reaction of 3-acetyl-2-butenolide enol methyl ether with different amine derivatives

图2 化合物 **10g**, **10n** 以及副产物 **11**, **12** 和 **13** 的化学结构Figure 2 Structures of compounds **10g**, **10n** and byproducts **11**, **12** and **13**

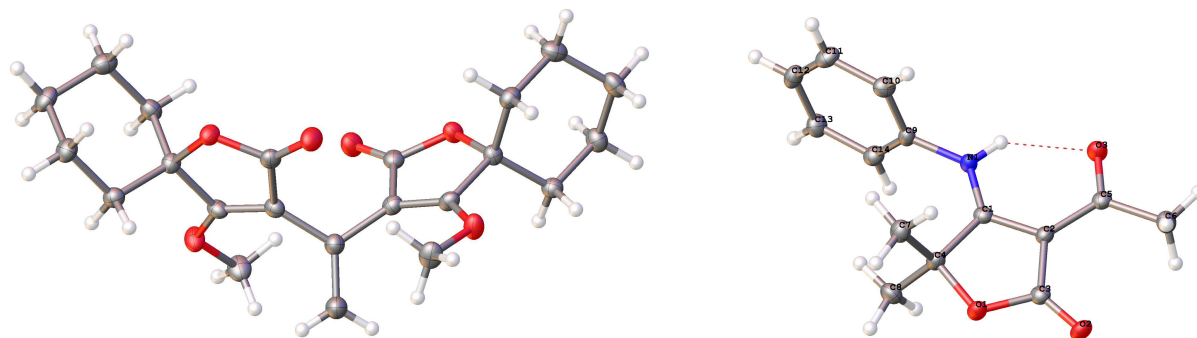


图3 化合物 11 和 9h 的 X 射线衍射晶体结构
Figure 3 X-ray structures of compounds 11 and 9h

原子, 推断是通过逆向 Fries 重排并酸性水解脱去乙酰基再甲基化得到的产物^[13].

1.2 中间体烯醇醚 8a 和 8c 与硫代乙内酰脲在乙醇胺催化下的反应及产物结构分析

在中间体 8a 在乙醇胺催化下与硫代乙内酰脲的反应中, 薄层色谱(TLC)监测下硫代乙内酰脲并未发生变化而中间体 8a 的点却消失了, 经过硅胶柱层析分离后高收率得到了副产物 9a, 在相同的反应条件下只加中间体 8a 和乙醇胺结果得到了相同的产物. 为此对该副产物的化学结构进行了分析, 在该产物的 ¹H NMR 谱中除了存在中间体 8a 的两组甲基信号外, 还存在乙醇胺分子中的两组亚甲基和两个活泼质子的信号, 而中间体 8a 的 4-甲氧基信号则完全消失了, 这说明中间体 8a 的甲氧基所在 4-位与乙醇胺分子发生了化学反应. Jung 等^[14]报道由 2-乙酰基-5-甲基咪唑与乙醇胺反应可以得到 2-甲基-2-(5-甲基咪唑-2-基)噁唑烷, 产率达到 79%; Porter 等^[15]报道丙酮与乙醇胺反应得到相应的噁唑环产物和亚胺产物的混合物, 产率达 71%, 因此人们认为乙醇胺与醛酮反应并不只是形成 C=N 的席夫碱衍生物, 而多是乙醇胺的 O, N 与羰基的碳原子相连形成噁唑环结构 14 (图 4). 副产物 9a 的 ¹H NMR 谱与预期的噁唑环结构 9a-1 基本吻合, 高分辨质谱中给出化合物的 [M+H]⁺ m/z: 214.1074, 化学式 C₁₀H₁₆NO₄, 与上述预期的噁唑环结构 9a-1 的分子量和分子式也相符, 但是在 9a 的 ¹³C NMR 谱中, δ 197.21 为典型的酮羰基峰, 而推测 9a-1 结构中并没有酮羰基, 只含有一个类似半缩醛碳原子, 二者之间存在明显的矛盾, 为此测定了化合物 9a 的 2D NMR 谱. 在化合物 9a 的异核远程化学位移相关谱 (HMBC) 谱中, 清晰地观测到与胺基相连 δ 3.56 的亚甲基与 δ 1.67 的两个同碳甲基质子和 ¹³C NMR 谱中 δ 178.94 的同一个烯碳存在远程相关, 而与氧相连 δ 3.88 的亚甲基则与该烯碳不存在远程相关, 由此推断乙醇胺的胺基取代了甲氧基直接与五元环内酯的 4-烯碳相连,

而羟基并未参与反应形成噁唑环结构, 所以化合物 9a 的正确结构式为 9a-2, 这种新的烯胺酮由于分子内六元环氢键的形成稳定了化合物的结构.

在此基础上, 又以中间体 8c 与乙醇胺在相同条件下反应也得到了相应的烯胺酮化合物 10a, 化合物的 HMBC 谱与预期结构完全一致. 由于中间体 8c 理论上存在 Z/E 两种异构体, 所以化合物 10a 也应存在 Z/E 两种异构体 10a-1 和 10a-2 (图 4), 实际上在化合物 10a 的 ¹H NMR 谱中, 除了分子骨架中的两组甲基和两组亚甲基信号基本重叠外, 化合物的活泼质子信号均出现在两处, 积分面积比例在 55:45 左右, 说明两种异构体的比例非常相近, 这可以从化合物的 ¹³C NMR 谱中谱线成对出现且峰高大体一致来得到证明, 这与 Tietze 等^[16]观测到的类似结果一致. 化合物的 HR-ESI-MS 谱中获得的 [M+H]⁺ 峰的精确质量与理论计算值吻合, 即化合物 10a 的 HRMS C₁₀H₁₆NO₄ [M+H]⁺, 计算值为 214.1079, 测定值为 214.1074.

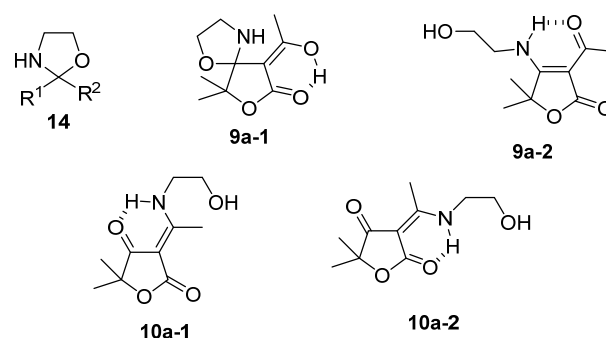


图4 目标化合物 9a 和 10a 可能的结构
Figure 4 Possible structures of title compounds 9a and 10a

1.3 通过烯醇醚 8a~8d 与不同结构的胺类生物的反应制备烯胺酮

在获得上述结果的基础上, 进一步考察了烯醇醚 8a~8d 与不同结构的胺类生物的反应. 结果显示 8a 和 8b 与烷基胺、苄胺、芳胺、杂环胺、羟胺、肼等均

可以顺利地反应得到各种新的烯胺酮类化合物 **9a~9x** (表 1, Entries 1~12, 14~25), 但只有空间位阻小的二级胺可以顺利反应(表 1, Entries 4, 17), 空间位阻大的二级胺则不能发生反应(表 1, Entries 13, 26), 这可能与邻位碳上的二甲基或螺环己基的空间位阻较大密切相关. 选择代表性的化合物 **9h** 进行了 X 射线衍射分析, 烯胺酮的结构得到了进一步的证实, 并证明了分子内氢键的存在(图 3). 另一方面对于 **8c** 和 **8d** 而言, 可以与烷基胺和苄胺反应生成新的烯胺酮类化合物 **10a~10m**(表 1, Entries 27~29, 31~33, 40~42, 44~46), 与芳胺、杂环胺、甲氧羟胺以及二级胺均不能发生反应, 但在反应体系中却发现生成了相应的副产物烯醇乙基醚 **13**(表 1, Entries 30, 34, 35, 37, 39, 43, 47, 48, 50, 52), 与羟胺的反应则意外生成了异噁唑甲酸类化合物 **10g** 和 **10n**(表 1, Entries 36, 49), 与肼的反应却导致内酯环的开裂形成了新的结构(表 1, Entries 38, 51), 此结果将在另文中再进一步讨论. 类似地, **8c** 和 **8d** 与烷基胺和苄胺反应生成的这些新型烯胺酮类化合物 **10b~10f** 以及 **10h~10m** 也存在和 **10a** 一样的 *Z/E* 两种异构体, 它们的 ^1H NMR 谱中活泼质子信号均出现在两处, ^{13}C NMR 谱中谱线也成对

地出现且峰高大体一致, 说明两种异构体的比例也非常相近^[16]. 比较 **8a** 和 **8b**、**8c** 和 **8d** 与不同结构的胺类衍生物的反应结果差异, 推断可能是 **8c** 和 **8d** 分子中与甲氧基相连的烯碳还与一个给电子的甲基相连, 因超共轭效应从而降低了碳原子的亲核加成反应活性所致.

1.4 反应机理分析

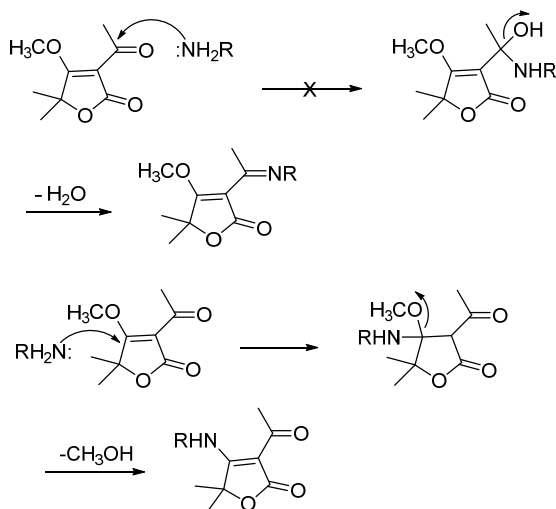
从上面的结果分析可以看到, 中间体 **8a~8d** 与有机胺类化合物反应生成了稳定的烯胺酮结构. 烯胺酮是非常有用的有机合成中间体^[17~23], 近年来相继报道了一些结构相对复杂的烯胺酮衍生物具有不同的生物活性^[5,18~23], 文献[24]曾总结了烯胺酮的合成方法, 但是较少见到使用具有烯醇醚结构的 α,β -不饱和酮类化合物直接与有机胺反应来制备烯胺酮, 因此本文的实验结果提供了一种不使用任何催化剂直接通过含有烯醇醚结构的 α,β -不饱和酮类化合物与有机胺反应来区域选择性制备烯胺酮的方法. 1,3-二羰基化合物与胺反应是制备烯胺酮的典型方法^[17,24,25], 大部分文献认为是酮羰基与胺发生亲核加成反应后再失去一分子水生成席夫碱的机理, 也有文献认为是 1,3-二羰基化合物先生成烯醇式结构再与胺发生 Michael 加成反应并失去一分子水的机

表 1 烯醇醚 **8a~8d** 与不同结构的胺类衍生物的反应
Table 1 Reactions of enol ethers **8a~8d** with different amines

Entry	Amine	Enol ether	Product	Yield/%	Entry	Enol ether	Product	Yield/%
1	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	8a	9a	89	27	8c	10a	85
2	CH_3NH_2	8a	9b	85	28	8c	10b	81
3	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$	8a	9c	81	29	8c	10c	71
4	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	8a	9d	74	30	8c	—	—
5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	8a	9e	89	31	8c	10d	81
6	$3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$	8a	9f	55	32	8c	10e	61
7	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$	8a	9g	80	33	8c	10f	61
8	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	8a	9h	79	34	8c	—	—
9	$\text{NH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	8a	9i	75	35	8c	—	—
10	NH_2OH	8a	9j	65	36	8c	10g	52
11	NH_2OCH_3	8a	9k	46	37	8c	—	—
12	NH_2NH_2	8a	9l	61	38	8c	—	— ^a
13	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3$	8a	—	—	39	8c	—	—
14	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	8b	9m	72	40	8d	10h	67
15	CH_3NH_2	8b	9n	87	41	8d	10i	80
16	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$	8b	9o	87	42	8d	10j	82
17	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	8b	9p	62	43	8d	—	—
18	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	8b	9q	75	44	8d	10k	94
19	$3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$	8b	9r	76	45	8d	10l	48
20	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$	8b	9s	75	46	8d	10m	65
21	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	8b	9t	79	47	8d	—	—
22	$\text{NH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	8b	9u	78	48	8d	—	—
23	NH_2OH	8b	9v	72	49	8d	10n	55
24	NH_2OCH_3	8b	9w	56	50	8d	—	—
25	NH_2NH_2	8b	9x	60	51	8d	—	— ^a
26	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3$	8b	—	—	52	8d	—	—

^a These results will be presented in the other paper due to opening of lactone ring and forming novel structures.

理^[16b,26]. 最近瞿益萍等^[17]还对这种反应的催化剂进行了研究,发现氯化亚铜是这一反应的有效催化剂. 这两种机理得到的中间体结构是相似的,尚未证明哪种机理是最合理的. 同时 1,3-二酮类化合物与胺反应可以得到两种可能的烯胺酮结构,其主要产物取决于两个羰基两侧基团的体积大小,但选择性较差. 就本文的反应底物而言,由于 1,3-二酮已经选择性地形成了稳定的烯醇醚结构,产物中烯胺的位置与原来烯醇醚的位置完全相同,因此推断以烯醇醚为底物与胺反应生成烯胺酮的机理不可能是酮羰基与胺发生亲核加成反应后再脱去一分子水生成共轭烯胺,只能是烯醇醚与胺发生 Michael 加成反应后再消除一分子甲醇的机理. 这说明烯醇醚与烯醇或酮相比具有更高的亲核加成反应活性,以 **8a** 和胺的反应为例其反应机理如 Scheme 6 所示,这种机理可以清晰地阐释烯醇醚与胺类化合物反应区域选择性地制备特定取代位置的烯胺酮的原因,同时也可以解释由 **8c** 和 **8d** 与溶剂乙醇发生交换反应生成副产物 **13a** 和 **13b**. 具有空间位阻或环张力的烯胺酮类化合物难以通过 1,3-二羰基化合物直接与胺类化合物反应获得,本文的结果表明这类烯胺酮类化合物可以由 1,3-二羰基化合物区域选择性制备成烯醇醚,然后再与胺类化合物区域选择性反应来有效制备,且 5-位的偕二甲基或螺环结构对反应并未产生实际的影响.



图式 2 烯醇醚与胺反应可能的机理

Scheme 2 Possible reaction mechanism of enol methyl ether and amines

2 结论

本文通过 3-乙酰基-5,5-二甲基/螺环己基-2-丁烯内酯的两种烯醇醚分别与多种胺类衍生物反应,区域选择性地制备了位阻大的两类烯胺酮类化合物,且内酯环 5-位的偕二甲基或螺环结构对反应并未产生明显的不同,

推断该反应是 Michael 加成-消除的反应机理,并解释了两种烯醇醚的反应活性差异,其中 3-(1-甲氧基亚乙基)-5,5-二甲基/螺环己基-4-羰基-2-丁内酯与羟胺的反应还生成了含叔醇结构的新型 3-甲基-异噁唑-4-羧酸衍生物. 所有目标化合物、中间体以及目标化合物制备过程中得到的副产物结构通过 ¹H NMR、¹³C NMR、X 射线衍射和高分辨质谱的表征.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Yanagimoto 显微熔点仪(温度计未校正); Bruker DPX 300 MHz 核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂; Agilent 1100 LC-MSD-Trap 质谱仪 (ESI-MS), Bruker Apex II 高分辨质谱仪. 本实验所用柱层析硅胶为青岛海洋化工有限公司生产(200~300 目),所用试剂均为国产或进口分析纯,无水溶剂用常规方法干燥处理.

3.2 化合物的合成

3.2.1 2-甲氧羰基异丙醇/环己醇乙酰乙酸酯(**5a** 和 **5b**)的合成

中间体 **5a** 和 **5b** 参考文献[10]方法合成.

中间体 **5a**^[10]: 淡黄色油状液体 8.98 g, 收率 94%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (s, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.58 (s, 6H, 2×CH₃).

中间体 **5b**^[10]: 淡黄色油状液体 2.90 g, 收率 92%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (s, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.95~1.49 (m, 10H, 5×CH₂).

3.2.2 3-乙酰基-4-羟基-5,5-二甲基/螺环己基-2-丁烯内酯(**6** 和 **7**)的合成

中间体 **6** 和 **7** 参考文献[10]方法合成.

中间体 **6**^[10]: 淡黄色油状液体 6.15 g, 收率 96%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.93 (brs, 1H, OH), 2.56 (s, 3H, CH₃), 1.53~1.49 (m, 6H, 2×CH₃).

中间体 **7**^[10]: 淡黄色固体 7.23 g, 收率 97%. m.p. 40~41 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.43 (brs, 1H, OH), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.68~1.25 (m, 10H, 5×CH₂).

3.2.3 3-乙酰基-4-甲氧基-2-丁烯内酯 **8a**、**8b** 和 3-(1-甲氧基亚乙基)-2-丁内酯 **8c**、**8d** 的合成

中间体 **8a** 和 **8b** 参考文献[11]方法合成.

中间体 **8a**: 淡黄色晶体 3.21 g, 收率 55%. m.p. 40~42 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4.08 (s, 3H, OCH₃), 2.47 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 6H, 2×CH₃); ¹³C NMR

(75 MHz) δ : 195.07, 184.09, 168.79, 103.19, 80.98, 63.36, 30.39, 24.15. HR-ESI-MS calcd for $C_9H_{13}O_4$ $[M+H]^+$ 185.0814, found 185.0809.

中间体 **8b**: 淡黄色晶体 2.06 g, 收率 60%. m.p. 43~44 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.15 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 1.79~1.61 (m, 10H, 5 $\times$ CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 195.10, 184.92, 169.34, 103.17, 82.58, 63.17, 32.72, 30.28, 23.98, 21.17. HR-ESI-MS calcd for $C_{12}H_{17}O_4$ $[M+H]^+$ 225.1127, found 225.1125.

在以硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=15:1$ 至 $5:1$ 梯度洗脱)分离 **8b** 过程中还得到副产物 **11**, 无色针状晶体 0.78 g, 收率 10%. m.p. 201~202 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.45 (s, 2H, =CH₂), 4.19 (s, 6H, 2 $\times$ OCH₃), 1.78~1.22 (m, 20H, 10 $\times$ CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 178.49, 171.59, 129.42, 125.59, 99.85, 82.65, 60.87, 32.72, 24.17, 21.42. HR-ESI-MS calcd for $C_{22}H_{29}O_6$ $[M+H]^+$ 389.1964, found 389.1955.

中间体 **8c** 和 **8d** 参照文献[12]方法合成.

中间体 **8c**: 淡黄色油状液体 2.05 g, 收率 58%. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 6H, 2 $\times$ CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 199.22, 195.29, 162.81, 105.69, 89.59, 51.06, 22.48, 17.77. HR-ESI-MS calcd for $C_9H_{13}O_4$ $[M+H]^+$ 185.0814, found 185.0808.

在硅胶柱层析(以正己烷/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{正己烷}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=20:1$ 至 $8:1$ 梯度洗脱)分离 **8c** 过程中还得到副产物 **12a**, 白色固体 0.47 g, 收率 16%. m.p. 68~69 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.95 (s, 1H, =CH), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 1.46 (s, 6H, 2 $\times$ CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 185.97, 171.50, 86.72, 82.11, 59.44, 24.28. HR-ESI-MS calcd for $C_7H_{11}O_3$ $[M+H]^+$ 143.0708, found 143.0703.

中间体 **8d**, 淡黄色油状液体 2.34 g, 收率 70%. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 1.79~1.36 (m, 10H, 5 $\times$ CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 200.05, 195.30, 163.55, 107.02, 92.12, 51.42, 31.55, 24.21, 21.35, 17.92. HR-ESI-MS calcd for $C_{12}H_{17}O_4$ $[M+H]^+$ 225.1127, found 225.1123.

在硅胶柱层析(以正己烷/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{正己烷}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=16:1$ 至 $6:1$ 梯度洗脱)分离 **8d** 过程中还得到副产物 **12b**, 白色固体 0.38 g, 收率 15%. m.p. 100~101 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.96 (s, 1H, =CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 1.72~1.24 (m, 10H, 5 $\times$ CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 186.28, 171.98, 86.98, 83.80,

59.28, 33.06, 24.42, 21.67. HR-ESI-MS calcd for $C_{10}H_{15}O_3$ $[M+H]^+$ 183.1021, found 183.1016.

3.2.4 烯醇醚中间体 **8a**~**8d** 与胺类衍生物的反应通法

以化合物 **9a** 的合成为例. 将 20 mL 乙醇加入 50 mL 三口瓶中, 再加入 1.0 mmol **8a**, 1.5 mmol 乙醇胺, 用油浴加热至 80 °C 回流 10 h, TLC 监测反应完毕后停止加热, 旋蒸除去溶剂后经硅胶柱层析(200~300 目硅胶, 以二氯甲烷/丙酮为洗脱剂, $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{丙酮}}=10:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离, 得到无色晶体 **9a** 0.19 g, 收率 89%. 采用同样方法分别反应 10~24 h 并经硅胶柱层析分离得到化合物 **9b**~**9x** 和 **10a**~**10n**.

3-乙酰基-4-(2-羟基乙基)氨基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9a**): 硅胶柱层析(以二氯甲烷/丙酮为洗脱剂, $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{丙酮}}=10:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.19 g, 收率 89%. m.p. 109~110 °C; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.28 (brs, 1H, NH), 3.88 (brs, 2H, CH₂O), 3.65~3.60 (m, 2H, CH₂N), 3.55 (brs, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 6H, 2 $\times$ CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 197.21, 178.94, 169.44, 94.92, 79.08, 60.68, 46.40, 27.65, 24.84. HR-ESI-MS calcd for $C_{10}H_{16}NO_4$ $[M+H]^+$ 214.1079, found 214.1074.

3-乙酰基-4-甲基氨基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9b**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1$ 至 $1:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.15 g, 收率 85%. m.p. 102~103 °C; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.05 (brs, 1H, NH), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 6H, 2 $\times$ CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 196.69, 178.94, 168.68, 94.54, 78.30, 30.37, 27.18, 23.83. HR-ESI-MS calcd for $C_9H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$ 184.0974, found 184.0967.

3-乙酰基-4-正丁基氨基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9c**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=1:1$ 至 $1:3$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.17 g, 收率 81%. m.p. 79~80 °C; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.16 (brs, 1H, NH), 3.51~3.45 (m, 2H, CH₂N), 2.49 (s, 3H, CH₃), 1.73~1.67 (m, 8H, CH₂+2 $\times$ CH₃), 1.52~1.45 (m, 2H, CH₂), 1.03~0.98 (t, $J=9.0$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 197.12, 178.53, 169.19, 94.58, 78.76, 44.19, 32.19, 27.64, 24.80, 19.64, 13.49. HR-ESI-MS calcd for $C_{12}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$ 226.1443, found 226.1438.

3-乙酰基-4-(*N,N*-二甲基氨基)-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9d**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=3:1$ 至 $2:3$ 梯度洗脱)分离得无色针状

晶体 0.16 g, 收率 74%. m.p. 92~93 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.16 [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.56 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 193.73, 175.67, 169.42, 97.13, 79.86, 43.98, 29.56, 24.76. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 198.1130, found 198.1123.

3-乙酰基-4-苄基氨基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9e**): 硅胶柱层析(以二氯甲烷/丙酮为洗脱剂, $V_{\text{二氯甲烷}} : V_{\text{丙酮}} = 10 : 1$ 至 $2 : 1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.23 g, 收率 89%. m.p. 117~118 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.42 (brs, 1H, NH), 7.44~7.33 (m, 3H, ArH), 7.28~7.26 (m, 2H, ArH), 4.67 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, ArCH_2), 2.49 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 197.40, 178.60, 169.06, 135.52, 129.22, 128.47, 126.63, 95.26, 78.90, 48.14, 27.81, 25.13. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 260.1287, found 260.1278.

3-乙酰基-4-(3-三氟甲基苄基氨基)-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9f**): 硅胶柱层析(以二氯甲烷/丙酮为洗脱剂, $V_{\text{二氯甲烷}} : V_{\text{丙酮}} = 10 : 1$ 至 $2 : 1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.21 g, 收率 55%. m.p. 125~126 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.46 (brs, 1H, NH), 7.66~7.48 (m, 4H, ArH), 4.75 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, ArCH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 197.64, 178.73, 168.85, 136.71, 131.68 ($J_{\text{CF}}=33.0$ Hz), 129.91, 129.88, 125.42 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 123.64 ($J_{\text{CF}}=270.8$ Hz), 123.56 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 95.70, 78.88, 47.65, 27.86, 25.16. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 328.1161, found 328.1152.

3-乙酰基-4-(4-甲氧基苄基氨基)-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9g**): 硅胶柱层析(以二氯甲烷/丙酮为洗脱剂, $V_{\text{二氯甲烷}} : V_{\text{丙酮}} = 10 : 1$ 至 $2 : 1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.23 g, 收率 80%. m.p. 103~104 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.32 (brs, 1H, NH), 7.19 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 4.60 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, ArCH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 197.27, 178.34, 169.11, 159.70, 128.11, 127.37, 114.60, 95.07, 78.88, 55.30, 47.70, 27.77, 25.08. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 290.1392, found 290.1385.

3-乙酰基-4-苯基氨基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9h**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 5 : 1$ 至 $2 : 1$ 梯度洗脱)分离, 无色针状晶体 0.21 g, 收率 79%. m.p. 145~146 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.58 (brs, 1H, NH), 7.45~7.43 (m, 3H, ArH), 7.29~7.26 (m, 2H, ArH), 2.55 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s,

6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 197.33, 177.99, 168.46, 135.01, 129.21, 128.76, 128.73, 128.03, 125.00, 95.50, 79.63, 27.46, 25.52. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 246.1130, found 236.1122.

3-乙酰基-4-(2-吡啶基氨基)-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9i**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 5 : 1$ 至 $2 : 1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.19 g, 收率 75%. m.p. 172~174 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 12.73 (brs, 1H, NH), 8.37~8.35 (m, 1H, PyH), 7.74~7.70 (m, 1H, PyH), 7.14~7.02 (m, 2H, PyH), 2.59 (s, 3H, CH_3), 1.92 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 198.18, 175.48, 168.52, 149.21, 147.33, 138.26, 119.98, 114.70, 98.30, 82.76, 27.88, 24.14. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.1083, found 247.1073.

3-乙酰基-4-羟基氨基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9j**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 2 : 1$ 至 $1 : 2$ 梯度洗脱)分离得白色固体 0.12 g, 收率 65%. m.p. 94~95 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.59 (brs, 1H, NH), 2.24 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 192.95, 173.19, 168.72, 90.96, 79.36, 27.22, 24.60. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 186.0766, found 186.0758.

3-乙酰基-4-甲氧基氨基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9k**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 5 : 1$ 至 $2 : 1$ 梯度洗脱)分离得无色针状固体 0.10 g, 收率 46%. m.p. 86~87 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.53 (brs, 1H, NH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3), 1.68 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 185.68, 168.18, 162.30, 93.66, 80.20, 63.41, 23.78, 21.93. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 200.0923, found 200.0915.

3-乙酰基-4-胍基-5,5-二甲基-2-丁烯内酯(**9l**): 硅胶柱层析(以乙酸乙酯/甲醇为洗脱剂, $V_{\text{乙酸乙酯}} : V_{\text{甲醇}} = 60 : 1$ 至 $20 : 1$ 梯度洗脱)分离得红色块状晶体 0.11 g, 收率 61%. m.p. 175~176 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.61 (brs, 1H, NH), 4.08 (s, 2H, NH_2), 2.50 (s, 3H, CH_3), 1.78 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 196.72, 179.84, 168.61, 93.97, 79.72, 27.14, 24.16. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 185.0926, found 185.0920.

3-乙酰基-4-(2-羟基乙基)氨基-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9m**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 2 : 1$ 至 $1 : 3$ 梯度洗脱)分离得到无色针状晶体 0.20 g, 收率 72%. m.p. 112~113 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.39 (brs, 1H, NH), 3.89 (brs, 2H,

CH₂O), 3.73~3.67 (m, 2H, CH₂N), 3.35 (brs, 1H, OH), 2.47 (s, 3H, CH₃), 1.96~1.89 (m, 10H, 5×CH₂); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 197.13, 178.35, 169.37, 95.08, 80.82, 60.54, 46.04, 32.62, 27.41, 24.09, 21.09. HR-ESI-MS calcd for C₁₃H₂₀NO₄ [M+H]⁺ 254.1392, found 254.1386.

3-乙酰基-4-甲基氨基-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9n**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=5:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.21 g, 收率 87%. m.p. 178~179 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.20 (brs, 1H, NH), 3.25 (d, $J=5.7$ Hz, 3H, NCH₃), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.02~1.74 (m, 10H, 5×CH₂); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 197.05, 178.81, 169.18, 95.23, 80.61, 31.98, 30.69, 27.41, 24.18, 21.05. HR-ESI-MS calcd for C₁₂H₁₈NO₃ [M+H]⁺ 224.1287, found 224.1275.

3-乙酰基-4-正丁基氨基-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9o**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=20:1$ 至 $5:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.22 g, 收率 87%. m.p. 175~176 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.23 (brs, 1H, NH), 3.53~3.48 (m, 2H, CH₂N), 2.48 (s, 3H, CH₃), 1.88~1.40 (m, 14H, 7×CH₂), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 197.36, 178.28, 169.54, 95.06, 80.87, 44.18, 32.89, 32.39, 27.76, 24.51, 21.40, 19.67, 13.56. HR-ESI-MS calcd for C₁₅H₂₄NO₃ [M+H]⁺ 266.1756, found 266.1748.

3-乙酰基-4-(*N,N*-二甲基氨基)-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9p**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1$ 至 $1:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.15 g, 收率 62%. m.p. 116~117 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.16 [s, 6H, N(CH₃)₂], 2.55 (s, 3H, CH₃), 2.04~1.72 (m, 10H, 5×CH₂); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 194.01, 175.87, 169.84, 98.15, 82.20, 44.47, 32.67, 29.78, 24.14, 21.45. HR-ESI-MS calcd for C₁₃H₂₀NO₃ [M+H]⁺ 238.1443, found 238.1438.

3-乙酰基-4-苄基氨基-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9q**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=5:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.23 g, 收率 75%. m.p. 148~149 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.53 (brs, 1H, NH), 7.45~7.37 (m, 3H, ArH), 7.30~7.27 (m, 2H, ArH), 4.77 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.51 (s, 3H, CH₃), 1.96~1.74 (m, 10H, 5×CH₂); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 197.11, 178.05, 169.10, 135.43, 128.84, 128.07, 126.33, 95.24, 80.71, 47.79, 32.89, 27.55, 24.09, 21.12. HR-ESI-MS calcd for C₁₈H₂₂NO₃ [M+H]⁺ 300.1600, found 300.1593.

3-乙酰基-4-(3-三氟甲基苄基氨基)-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9r**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=16:1$ 至 $4:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.29 g, 收率 76%. m.p. 212~213 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.57 (brs, 1H, NH), 7.68~7.48 (m, 4H, ArH), 4.83 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.53 (s, 3H, CH₃), 1.97~1.72 (m, 10H, 5×CH₂); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 197.42, 178.19, 168.83, 136.56, 131.30 ($J_{\text{CF}}=32.3$ Hz), 129.58, 129.55, 125.04 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 123.34 ($J_{\text{CF}}=270.8$ Hz), 123.27 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 95.73, 80.66, 47.33, 33.02, 27.57, 24.09, 21.09. HR-ESI-MS calcd for C₁₉H₂₁F₃NO₃ [M+H]⁺ 368.1474, found 368.1468.

3-乙酰基-4-(4-甲氧基苄基氨基)-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9s**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=16:1$ 至 $4:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.26 g, 收率 75%. m.p. 78~79 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.44 (brs, 1H, NH), 7.20 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, ArH), 6.94 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, ArH), 4.69 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, ArCH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.51 (s, 3H, CH₃), 2.01~1.73 (m, 10H, 5×CH₂); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 197.09, 177.81, 169.13, 159.36, 127.79, 127.28, 114.26, 95.14, 80.67, 55.00, 47.37, 32.88, 27.53, 24.14, 21.13. HR-ESI-MS calcd for C₁₉H₂₄NO₄ [M+H]⁺ 330.1705, found 330.1697.

3-乙酰基-4-苄基氨基-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9t**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=20:1$ 至 $6:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.23 g, 收率 79%. m.p. 149~150 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 11.71 (brs, 1H, NH), 7.51~7.46 (m, 3H, ArH), 7.33~7.29 (m, 2H, ArH), 2.60 (s, 3H, CH₃), 1.77~1.62 (m, 10H, 5×CH₂); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 197.58, 177.98, 168.96, 135.20, 128.86, 128.85, 128.43, 95.95, 82.04, 33.90, 27.65, 23.93, 21.03. HR-ESI-MS calcd for C₁₇H₂₀NO₃ [M+H]⁺ 286.1443, found 286.1438.

3-乙酰基-4-(2-吡啶基氨基)-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9u**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=20:1$ 至 $6:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.23 g, 收率 78%. m.p. 176~177 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 12.78 (brs, 1H, NH), 8.41~8.39 (m, 1H, PyH), 7.77~7.72 (m, 1H, PyH), 7.17~7.03 (m, 2H, PyH), 2.61 (s, 3H, CH₃), 1.83~1.38 (m, 10H, 5×CH₂); ¹³C NMR (75 MHz) δ: 198.40, 176.09, 168.94, 149.60, 147.35, 138.41, 120.15, 115.26, 98.74, 84.66, 31.17, 28.05, 23.82, 21.52. HR-ESI-MS calcd for C₁₆H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ 287.1396, found 287.1391.

3-乙酰基-4-羟基氨基-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9v**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=1:1$ 至 $3:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.13 g, 收率 72%. m.p. 112~113 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.77 (brs, 1H, NH), 10.64 (brs, 1H, OH), 2.24 (s, 3H, CH_3), 1.71~1.12 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 192.87, 172.44, 168.48, 90.98, 80.71, 78.94, 34.50, 31.51, 26.89, 24.19, 21.38. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.1079, found 226.1069.

3-乙酰基-4-(甲氧基氨基)-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9w**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$ 至 $1:2$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.14 g, 收率 56%. m.p. 100~101 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 12.25 (brs, 1H, NH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 1.70~1.25 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 187.19, 168.73, 167.81, 93.92, 82.36, 63.71, 31.77, 24.16, 22.72, 20.99. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240.1236, found 240.1230.

3-乙酰基-4-胍基-5,5-螺环己基-2-丁烯内酯(**9x**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=2:1$ 至 $1:2$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.15 g, 收率 60%. m.p. 172~174 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.57 (brs, 1H, NH), 5.09 (s, 2H, NH_2), 2.26 (s, 3H, CH_3), 1.57~1.19 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 194.34, 177.57, 168.94, 92.41, 81.22, 31.67, 27.20, 24.21, 21.42. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225.1239, found 225.1237.

3-[1-(2-羟基乙基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-二甲基-2-丁内酯(**10a**): 硅胶柱层析(以二氯甲烷/丙酮为洗脱剂, $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{丙酮}}=10:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.18 g, 收率 85%. m.p. 124~126 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.17, 10.37 (brs, 1H, NH), 4.27, 4.11 (brs, 1H, OH), 3.90 (brs, 2H, CH_2O), 3.65 (brs, 2H, CH_2N), 2.60 (brs, 3H, CH_3), 1.39 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.38, 198.32, 174.40, 171.67, 171.15, 171.06, 89.78, 88.43, 85.20, 82.72, 59.76, 45.28, 45.08, 23.36, 13.99. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 214.1079, found 214.1072.

3-[1-(甲氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-二甲基-2-丁内酯(**10b**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1$ 至 $1:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.16 g, 收率 81%. m.p. 139~140 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.96, 10.20 (brs, 1H, NH), 3.15~3.12 (m, 3H, NCH_3), 2.57 (brs, 3H, CH_3), 1.41 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.49, 197.97, 174.13, 171.84,

171.10, 170.30, 89.82, 88.41, 85.10, 82.42, 29.43, 23.22, 13.32. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184.0974, found 184.0967.

3-[1-(正丁基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-二甲基-2-丁内酯(**10c**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=16:1$ 至 $4:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.21 g, 收率 71%. m.p. 77~78 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.06, 10.26 (brs, 1H, NH), 3.50~3.44 (m, 2H, CH_2N), 2.59 (s, 3H, CH_3), 1.75~1.67 (m, 2H, CH_2), 1.54~1.43 (m, 8H, $\text{CH}_2+2\times\text{CH}_3$), 1.04~0.98 (m, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.95, 198.55, 174.67, 171.17, 170.91, 170.41, 90.03, 88.63, 85.42, 82.85, 43.14, 42.88, 31.07, 30.94, 23.73, 23.66, 19.80, 13.96, 13.93, 13.47. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.1443, found 226.1438.

3-[1-(苄基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-二甲基-2-丁内酯(**10d**): 硅胶柱层析(以二氯甲烷/丙酮为洗脱剂, $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{丙酮}}=10:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.21 g, 收率 81%. m.p. 106~107 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.31, 10.56 (brs, 1H, NH), 7.41~7.25 (m, 5H, ArH), 4.64 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2N), 2.61 (s, 3H, CH_3), 1.41 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.96, 198.56, 174.37, 171.45, 170.81, 170.64, 134.79, 134.58, 129.15, 129.10, 128.27, 128.29, 127.10, 126.97, 90.47, 89.13, 85.54, 82.91, 47.23, 46.85, 23.68, 23.61, 14.08. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.1287, found 260.1279.

3-[1-(3-三氟甲基苄基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-二甲基-2-丁内酯(**10e**): 硅胶柱层析(200~300 目硅胶, 以二氯甲烷/丙酮为洗脱剂, $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{丙酮}}=10:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离得黄色针状晶体 0.23 g, 收率 61%. m.p. 76~77 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.39, 10.63 (brs, 1H, NH), 7.67~7.54 (m, 4H, ArH), 4.76 (d, $J=6.5$ Hz, 2H, CH_2N), 2.66 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 202.27, 198.68, 174.39, 171.69, 170.97, 170.50, 136.06, 135.81, 131.65 ($J_{\text{CF}}=32.5$ Hz), 131.61 ($J_{\text{CF}}=32.5$ Hz), 130.42, 130.40, 130.28, 130.26, 129.92, 129.86, 125.35 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 124.14 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 123.95 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 123.48 ($J_{\text{CF}}=270.5$ Hz), 90.95, 89.60, 85.88, 83.15, 46.76, 46.38, 23.71, 23.64, 14.13, 14.12. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.1161, found 328.1153.

3-[1-(4-甲氧基苄基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-二甲基-2-丁内酯(**10f**): 硅胶柱层析(以二氯甲烷/丙酮为洗脱剂, $V_{\text{二氯甲烷}}:V_{\text{丙酮}}=10:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离得黄色

针状晶体 0.18 g, 收率 61%. m.p. 76~77 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.27, 10.61 (brs, 1H, NH), 7.33~7.22 (m, 2H, ArH), 6.98~6.94 (m, 2H, ArH), 4.60 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2N), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 2.66 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 202.01, 198.69, 174.46, 171.18, 170.80, 170.57, 159.71, 159.65, 128.71, 128.57, 126.68, 126.49, 114.65, 114.61, 90.43, 89.10, 85.59, 82.98, 55.29, 46.92, 46.54, 23.75, 23.69, 14.18. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 290.1392, found 290.1386.

3-甲基-5-(2-羟基-2-丙基)异噁唑-4-羧酸(**10g**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=5:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离得白色固体 0.11 g, 收率 52%. m.p. 237~238 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.40 (br, 1H, CO_2H), 7.36 (br, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 178.83, 167.25, 160.88, 112.81, 68.44, 29.09, 11.67. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 186.0766, found 186.0761.

3-[1-(2-羟基乙基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-螺环己基-2-丁内酯(**10h**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=1:1$ 至 $1:3$ 梯度洗脱)分离得浅黄色液体 0.20 g, 收率 67%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.22, 10.36 (brs, 1H, NH), 3.92 (brs, 2H, CH_2O), 3.63 (brs, 2H, CH_2N), 2.61 (brs, 3H, CH_3), 1.59~1.31 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.26, 198.09, 174.40, 171.63, 171.39, 171.02, 90.35, 88.98, 87.05, 84.43, 59.75, 45.24, 45.06, 31.89, 31.73, 24.22, 21.08, 14.07, 13.95. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 254.1392, found 254.1386.

3-[1-(甲基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-螺环己基-2-丁内酯(**10i**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=4:1$ 至 $1:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.21 g, 收率 80%. m.p. 150~151 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.02, 10.20 (brs, 1H, NH), 3.15~3.12 (m, 3H, NCH_3), 2.59~2.57 (brs, 3H, CH_3), 1.80~1.26 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.48, 197.92, 174.65, 172.01, 171.25, 170.85, 90.50, 89.12, 87.09, 84.32, 31.95, 31.81, 29.60, 29.39, 24.30, 21.14, 21.08, 13.58, 13.45. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 224.1287, found 224.1275.

3-[1-(正丁基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-螺环己基-2-丁内酯(**10j**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=16:1$ 至 $4:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.19 g, 收率 82%. m.p. 180~182 °C; ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3) δ : 11.08, 10.24 (brs, 1H, NH), 3.45~3.37 (m, 2H, CH_2N), 2.57 (s, 3H, CH_3), 1.79~1.40 (m, 14H, $7\times\text{CH}_2$), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.85, 198.45, 175.07, 171.36, 171.18, 170.42, 90.63, 89.26, 87.33, 84.68, 43.16, 42.89, 32.33, 32.15, 31.18, 31.01, 29.64, 24.68, 24.65, 21.47, 21.43, 19.87, 13.98, 13.52. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 266.1756, found 266.1748.

3-[1-(苄基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-螺环己基-2-丁内酯(**10k**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=15:1$ 至 $4:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.30 g, 收率 94%. m.p. 132~134 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.38, 10.60 (brs, 1H, NH), 7.46~7.27 (m, 5H, ArH), 4.65 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, CH_2N), 2.63 (s, 3H, CH_3), 1.80~1.61 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.59, 198.17, 174.49, 171.21, 170.80, 170.60, 134.66, 134.41, 128.92, 128.86, 128.11, 128.02, 126.86, 126.66, 90.82, 89.52, 87.19, 84.46, 46.99, 46.56, 32.01, 31.84, 24.34, 24.31, 21.35, 21.09, 13.91, 13.86. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 300.1600, found 300.1593.

3-[1-(3-三氟甲基苄基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-螺环己基-2-丁内酯(**10l**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=16:1$ 至 $5:1$ 梯度洗脱)分离得无色针状晶体 0.18 g, 收率 48%. m.p. 192~193 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.37, 10.59 (brs, 1H, NH), 7.63~7.44 (m, 4H, ArH), 4.69 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2N), 2.60 (s, 3H, CH_3), 1.72~1.66 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.82, 198.19, 174.43, 171.36, 170.65, 170.55, 135.86, 135.56, 131.38 ($J_{\text{CF}}=32.3$ Hz), 130.07, 129.88, 129.61, 129.54, 125.04 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 123.79 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 123.55 ($J_{\text{CF}}=3.8$ Hz), 123.32 ($J_{\text{CF}}=270.8$ Hz), 91.24, 89.92, 87.47, 84.64, 46.44, 46.02, 31.99, 31.82, 24.29, 21.10, 21.05, 13.88, 13.83. HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 368.1474, found 368.1468.

3-[1-(4-甲氧基苄基氨基)亚乙基]-4-氧代-5,5-螺环己基-2-丁内酯(**10m**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=16:1$ 至 $5:1$ 梯度洗脱)分离得淡黄色液体 0.22 g, 收率 65%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.26, 10.51 (brs, 1H, NH), 7.21~7.15 (m, 2H, ArH), 6.91~6.86 (m, 2H, ArH), 4.53 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2N), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 1.74~1.54 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 201.39, 198.06, 174.42, 170.87, 170.86, 170.30, 159.33, 128.39, 128.19, 126.55, 126.31, 114.27, 114.22, 90.55, 87.00, 84.32, 77.06,

54.93, 46.54, 46.12, 31.98, 31.81, 24.31, 21.12, 21.07, 13.90, 13.82. HR-ESI-MS calcd for $C_{19}H_{24}NO_4$ $[M+H]^+$ 330.1705, found 330.1698.

3-甲基-5-(1-羟基环己基)-异噻唑-4-羧酸(**10n**): 硅胶柱层析(以石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂, $V_{\text{石油醚}}:V_{\text{乙酸乙酯}}=10:1$ 至 $2:1$ 梯度洗脱)分离得白色粉末固体 0.17 g, 收率 55%. m.p. 154~155 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.41 (br, 1H, CO_2H), 8.35 (br, 1H, OH), 2.21 (s, 3H, CH_3), 1.91~1.59 (m, 10H, $5\times CH_2$); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 172.00, 166.64, 166.68, 99.37, 82.88, 33.00, 24.25, 22.31, 11.66. HR-ESI-MS calcd for $C_{11}H_{16}NO_4$ $[M+H]^+$ 226.1079, found 226.1071.

3.2.5 3-(1-乙氧基亚乙基)-4-氧代-5,5-二甲基-2-丁内酯(**13a**)和 3-(1-乙氧基亚乙基)-4-氧代-5,5-螺环己基-2-丁内酯(**13b**)的合成

以化合物 **13b** 的合成为例. 在 50 mL 圆底瓶中加入中间体 **8d** 224 mg (1 mmol)、甲氧基胺盐酸盐 83.5 mg (1.0 mmol)、碳酸氢钠 126 mg (1.5 mmol)、20 mL 乙醇, 回流搅拌 19 h, TLC 监测反应完毕. 减压除去溶剂, 加入 20 mL 乙酸乙酯溶解残余物, 用 10 mL 蒸馏水洗 2 次溶液, 再用 10 mL 饱和食盐水洗滴. 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂. 残余物用硅胶柱层析分离($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=1:6$), 得到无色液体 231 mg, 收率 97%. 采用相同方法制得化合物 **13a**.

化合物 **13a**: 无色液体 239 mg, 收率 95%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.46 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 2.56 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 6H, $2\times CH_3$), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 195.38, 184.12, 169.50, 102.86, 81.14, 72.60, 30.52, 24.44, 14.75. HR-ESI-MS calcd for $C_{10}H_{15}O_4$ $[M+H]^+$ 199.0970, found 199.0966.

化合物 **13b**: 无色液体 231 mg, 收率 97%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.32 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 2.64 (s, 3H, CH_3), 1.77~1.57 (m, 10H, $5\times CH_2$), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz) δ : 199.77, 194.49, 162.75, 106.93, 91.58, 59.96, 31.25, 23.93, 21.05, 17.62, 13.92. HR-ESI-MS calcd for $C_{13}H_{19}O_4$ $[M+H]^+$ 239.1283, found 239.1278.

3.2.6 化合物 **9h** 和 **11** 的晶体结构分析

将 20~30 mg 高纯度的 **9h** 和 **11** 分别置于 50 mL 三角瓶中, 分别用正己烷/无水乙醇($V:V=15:1$)和正己烷/无水乙醇($V:V=20:1$)溶解制备成一定浓度的稀溶液, 用保鲜膜将瓶口封好, 并扎 3~5 个针孔, 置于阴凉处, 让溶剂自然挥发, 大约 4~8 d 后析出晶莹透明符合单晶衍射所需的晶体.

分别在低温条件[103.2 和 105.3 K]下, 将一粒 0.10

mm $\times$ 0.08 mm $\times$ 0.07 mm 和 0.25 mm $\times$ 0.22 mm $\times$ 0.14 mm 大小的晶体置于 Bruker SMART CCD IP 四圆衍射仪中, 采用石墨单色器, Mo K α ($\lambda=0.071073$ nm)射线, 用 Xscan 程序收集数据, 采用 $\omega-2\theta$ 扫描方式, 在 $6.0^\circ<\theta<52.0^\circ$ 范围内分别收集到 5256 和 2782 个衍射点, 其中 2504 和 1563 个独立衍射点, $R(\text{int})=0.0238$ 和 0.0268. 强度数据经半经验吸收校正, 在微机上使用 SHELXTL-97 程序直接法解出结构, 并由 SHELXL-97 程序采用最小二乘法进行结构精修, 分别得到化合物的晶体结构. 化合物 **9h** 的结构参数: $M_r=245.27$, $C_{14}H_{15}NO_3$, Monoclinic, $P2_1/n$, $-13\leq h\leq 13$, $-5\leq k\leq 9$, $-17\leq l\leq 18$, $a=1.12073(3)$ nm, $b=0.76271(2)$ nm, $c=1.53718(4)$ nm, $\beta=104.397(3)^\circ$, $V=1.27272(6)$ nm 3 , $D_c=1.280$ g/cm 3 , $\mu=0.090$ mm $^{-1}$, $F(000)=520$, $Z=4$, $S=1.052$, $R_1=0.0402$, $wR_2=0.0903$ [$I>2\sigma(I)$], $R_1=0.0490$, $wR_2=0.0966$ [all data].

化合物 **11** 的结构参数: $M_r=388.44$, $C_{22}H_{28}O_6$, Orthorhombic, $Aba2$, $-7\leq h\leq 21$, $-21\leq k\leq 20$, $-7\leq l\leq 7$, $a=1.74406(9)$ nm, $b=1.77952(8)$ nm, $c=0.64663(3)$ nm, $V=2.00686(16)$ nm 3 , $D_c=1.286$ g/cm 3 , $\mu=0.093$ mm $^{-1}$, $F(000)=832$, $Z=4$, $S=1.102$, $R_1=0.0307$, $wR_2=0.0867$ [$I>2\sigma(I)$], $R_1=0.0398$, $wR_2=0.0834$ [all data]. 化合物 **9h** 和 **11** 的晶体结构数据已存于剑桥晶体结构数据库中, CCDC 分别为 1510603 和 1510604.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **6~13** 的 1H NMR、 ^{13}C NMR 和高分辨质谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Travert, N.; Al Mourabit, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10252.
- [2] Paola, V.; Athina, G.; Kitka, A.; Matteo, I.; Franca, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3859.
- [3] Patel, J. B.; Desai, V. A. *Int. J. Drug Des. Discovery* **2011**, *2*, 393.
- [4] Miqdad, O. A.; Abunada, N. M.; Hassaneen, H. M.; Abu Samaha, A. M. *Int. J. Chem.* **2011**, *3*, 20.
- [5] (a) Nauen, R.; Jeschke, P.; Velten, R.; Beck, M. E.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Thielert, W.; Wolfel, K.; Haas, M.; Kunz, K.; Raupach, G. *Pest Manage. Sci.* **2015**, *71*, 850.
(b) Jeanmart, S.; Edmunds, A. J. F.; Lamberth, C.; Pouliot, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 317.
- [6] (a) Leite, L.; Jansone, D.; Veveris, M.; Cirule, H.; Popelis, J.; Melikyan, G.; Avetisyan, A.; Lukevics, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 859.
(b) Melikyan, G. S.; Hovhannisyan, A. A.; Hayotsyan, S. S. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2267.
- [7] Lei, J. P.; Han, J. T.; Xu, Z. H.; Dong, H. B.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1993 (in Chinese).
(雷建平, 韩金涛, 徐志红, 董宏波, 王明安, 有机化学, **2012**, *32*, 1993.)

- [8] Lei, J. P.; Dong, H. B.; Tang, B.; Wang, M. A. *Chin. J. Pestic. Sci.* **2012**, *14*, 669 (in Chinese).
(雷建平, 董宏波, 汤博, 王明安, 农药学报, **2012**, *14*, 669.)
- [9] Tang, B.; Yang, M. Y.; Zhao, Y.; Kong, L. Q.; Wang, W. W.; Wang, M. A. *Molecules* **2015**, *20*, 13740.
- [10] Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.*, **1954**, 832.
- [11] Harras, M.; Bauer, T.; Kempe, R.; Schobert, R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3677.
- [12] Zimmer, H.; Amer, A.; Pham, C. V.; Schmidt, D. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3368.
- [13] (a) Eflenberger, V. F.; Klenk, H.; Reid, P. L. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 819.
(b) Jackson, L. B.; Waring, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1791.
(c) Jackson, L. B.; Waring, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1893.
(d) Martin, R.; Lafrance, J. R.; Demerseman, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, *100*, 539.
- [14] Jung, M. E.; Street, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8327.
- [15] Porter, N. A.; Carter, R. L.; Mero, C. L.; Roepel, M. G.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4181.
- [16] (a) Tietze, O.; Schiefner, B.; Ziemer, B.; Zschunke, A. *Fresenius' J. Anal. Chem.* **1997**, 357, 477.
(b) Hu, Y.; Wang, J. J.; Lu, A. M.; Yang, C. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3772.
(c) Zhang, L. Z.; Ren, Z. J.; Lu, A. M.; Zhao, Z.; Xu, W. Q.; Bao, Q. Q.; Ding, W. J.; Yang, C. L. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2015**, *31*, 228.
- [17] Qu, Y. P.; Wang, L. X.; Zhou, X. Y.; Feng, X. J.; Bao, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 860 (in Chinese).
(瞿益萍, 王龙翔, 周晓玉, 冯秀娟, 包明, 有机化学, **2013**, *33*, 860.)
- [18] (a) Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433.
(b) Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
- [19] El-Asasery, M. A.; Al-Mousawi, S. M.; Mahmoud, H.; Elnagdi, M. H. *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.* **2011**, *1*, 69.
- [20] Al-Mousawi, S. M.; El-Asasery, M. A.; Mahmoud, H.; Elnagdi, M. H. *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.* **2012**, *2*, 77.
- [21] Martinez, J. C. G.; Duchowicz, P. R.; Estrada, M. R.; Zamarbide, G. N.; Castro, E. *QSAR Comb. Sci.* **2009**, *28*, 1376.
- [22] Liu, Y. X.; Zhao, H. P.; Wang, Z. W.; Li, Y. H.; Song, H. B.; Riches, H.; Beattie, D.; Gu, Y. C.; Wang, Q. M. *Mol. Diversity* **2013**, *17*, 701.
- [23] Zeng, R. J.; Sheng, H. T.; Rao, B.; Feng, Y.; Wang, H.; Sun, Y. H.; Chen, M.; Zhu, M. Z. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2015**, *31*, 212.
- [24] (a) Li, M.; Guo, W. S.; Wen, L. R.; Yang, H. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1192 (in Chinese).
(李明, 郭维斯, 文丽荣, 杨华铮, 有机化学, **2006**, *26*, 1192.)
Deng, J. A.; Shen, D. S.; Jin, Y. P. *Chem. Res. Appl.* **2010**, *22*, 276 (in Chinese).
(邓爵安, 申东升, 靳亚萍, 化学研究与应用, **2010**, *22*, 276.)
- [25] Wei, Z. Z.; Xiao, L.; Wang, Y. Q.; Li, P. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 985 (in Chinese).
(魏振中, 肖兰, 王永秋, 李品华, 有机化学, **2014**, *34*, 985.)
- [26] Shandala, M. Y.; Ayoub, M. T.; Mohammad, M. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1753.

(Li, L.; Fan, Y.)