

3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物的合成研究

张继振^{*,a} 吴 健^b 王雅珍^a 赵德建^a 贾洪斌^a^(a) 江苏技术师范学院 化学与环境工程学院 常州 213001^(b) 常州大学石油化工学院 常州 213164

摘要 以 2-乙烯基苯甲酸甲酯及其衍生物为原料, 经过酯水解反应, 随后发生环氧化、环合反应制备了 3-羟甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物; 再和三溴化磷或者对甲苯磺酰氯发生亲核取代, 最后通过消除反应合成了 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物。在亲核取代和消除反应中, 对甲苯磺酰氯法比三溴化磷法产率高。目标产物及其中间体有 10 个是新化合物。化合物结构用 ¹H NMR, ¹³C NMR, MS 和 IR 表征。目标产物在空气中长期放置没有发生二聚。

关键词 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮; 原白头翁素; 衍生物; 合成

Synthesis of 3-Methyleneisobenzofuran-1(3H)-one and Their Derivatives

Zhang, Jizhen^{*,a} Wu, Jian^b Wang, Yazhen^a Zhao, Dejian^a Jia, Hongbin^a^(a) School of Chemistry and Environmental Engineering, Jiangsu Teachers University of Technology, Changzhou 213001^(b) School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164

Abstract Starting from 2-vinylbenzoic acid methyl ester and derivatives, 3-hydroxymethylisobenzofuran-1(3H)-one and derivatives were prepared through hydrolysis of esters, followed by epoxidation with *m*-chloroperoxybenzoic acid, cyclization reaction catalyzed by *p*-toluenesulfonic acid; then nucleophilic substitution with phosphorus tribromide or tosyl chloride and elimination reaction, 3-methyleneisobenzofuran-1(3H)-one and their derivatives were synthesized. The yield of tosyl chloride method was higher than phosphorus tribromide method in the nucleophilic substitution and elimination reaction. Ten target products and intermediates are new compounds. Their structures were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, MS and IR techniques. The target products did not dimerize in air over a few weeks.

Keywords 3-methyleneisobenzofuran-1(3H)-one; protoanemonin; derivatives; synthesis

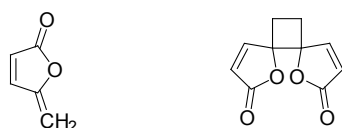
原白头翁素(Protoanemonin)存在于一些天然植物中, 具有抗菌、抗肿瘤和杀虫等生物活性^[1~5]。但是, 原白头翁素在室温下放置 2~4 d, 就能生成二聚体白头翁素(Anemonin)(图 1)^[4], 在 -50 °C 光照下, 原白头翁素亦可发生[2+2]的环加成生成白头翁素^[6], 从而使其生物活性降低或消失, 这在很大程度上限制了它的开发价值。伍越环等^[2]首先确定了原白头翁素的活性中心, 认为原白头翁素中较大内应力的五元环和亚甲基是具有生物活性的因素。然后对其进行结构修饰, 合成了一系列衍生物, 研究了环外双键(亚甲基)、环内双键和共轭性质对原白头翁素抗菌活性的影响, 并与原白头翁素抗菌活性相比较。结果表明增加环外双键亚甲基的电子云密度, 使得抑菌活性增加^[7]。以原白头翁素作为先导化合物进行结构修饰, 保留其生物活性中心, 合成新的有

生物活性且性质稳定的化合物具有重要的研究价值。把苯环或者取代的苯环与原白头翁素中的环内双键稠合, 保留环外双键(亚甲基)和五元环的结构, 所得到的化合物能否和原白头翁素具有类似的生物活性、提高稳定性? 另外, 苯环上不同取代基的电子效应和立体效应对生物活性有何影响? 根据上述设想, 设计合成苯并或者取代苯并原白头翁素类化合物。

3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮属于苯并原白头翁素类化合物。前人主要用下列方法进行了合成: 以邻乙炔基苯甲酸为原料在催化剂作用下, 发生分子内环合反应得到 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮^[8~10]; 在邻碘苯甲酸、乙炔和三乙胺体系中, (PPh₃)₂PdCl₂/CuI 或者 Pd(PPh₃)₄/ZnCl₂ 或者 Pd/CNTs 催化下反应得到^[11~13]; 以邻溴苯乙酮和乙二酸钾单乙酯为原料, 在 Pd(OCOCF₃)₂

* E-mail: zhangjizhen99999@yahoo.com.cn

Received June 30, 2012; revised August 30, 2012; published online August 31, 2012.



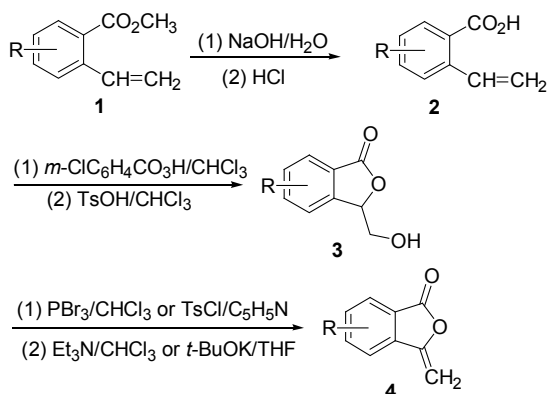
原白头翁素

白头翁素

图1 原白头翁素和白头翁素的构造式

Figure 1 Constitutional formulas of protoanemonin and anemonin

催化下合成了产物^[14]; 以邻乙炔基苯甲醛为原料在催化剂作用下, 发生环合反应合成了产物^[15,16]. 以邻乙炔基苯甲酸甲酯为原料, 通过二步反应得到 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮^[17]. 上述合成方法大多用到价格昂贵的催化剂, 并且多数原料也需要合成. 本文以 2-乙烯基苯甲酸甲酯及其衍生物为原料, 采用新的合成方法, 经过以下反应合成了 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物(图 2).

4a: R = H, 4b: R = 4-Br, 4c: R = 4-NO₂, 4d: R = 5-Br, 4e: R = 6-Br图2 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物的合成路线Figure 2 The synthetic route of 3-methyleneisobenzofuran-1(3*H*)-one and their derivatives

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

WRS-1B 型数字显微熔点仪(上海精密科学仪器有限公司), 温度未校正; AVANCE III 500 型超导傅里叶变换核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司), TMS 为内标; PROTÉGÉ 460 和 200 型傅里叶红外光谱仪(美国 Nicolet 公司), HP5989B 型和 5975I 型质谱仪(美国 Agilent 公司); 元素分析仪 EA2400 II(美国 PerkinElmer 公司). 试剂和溶剂均为化学纯或分析纯, 柱层析采用 200~300 目硅胶(安徽良臣硅源材料有限公司), 薄层层析采用青岛海洋化工厂生产的 GF₂₅₄ 硅胶; 固体商业试剂除非特别说明外, 未经纯化直接使用; 四氢呋喃经钠丝处理后使用, 吡啶经氢化钙干燥后使用; 2-乙烯基苯甲酸甲酯及其衍

生物 **1** 本实验室制备.

1.2 2-乙烯基苯甲酸及其衍生物(2)的合成通法

在 250 mL 单口烧瓶中加入 50 mmol 化合物 **1**, 搅拌下加入 50 mL 10% 氢氧化钠水溶液, 升温至 70 °C 反应, TLC 监测. 待反应结束后, 冷却至室温, 滴加浓盐酸至中性, 有白色固体析出, 抽滤, 再用少量水洗涤, 烘干得化合物 **2**.

2-乙烯基苯甲酸(**2a**)^[18]: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 5.39 (dd, *J*=1.0, 11.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.68 (dd, *J*=1.0, 17.5 Hz, 1H, =CH₂), 7.35~7.39 (m, 1H, =CH), 7.54~7.62 (m, 3H, ArH), 8.04~8.06 (m, 1H, ArH).

2-乙烯基-3-溴苯甲酸(**2b**)^[19]: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 5.39 (dd, *J*=1.0, 18.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.55 (dd, *J*=1.0, 11.3 Hz, 1H, =CH₂), 6.93~6.99 (m, 1H, =CH), 7.19~7.22 (m, 1H, ArH), 7.76~7.82 (m, 2H, ArH).

2-乙烯基-3-硝基苯甲酸(**2c**)^[20]: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 5.28 (dd, *J*=0.5, 17.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.46 (dd, *J*=0.5, 11.5 Hz, 1H, =CH₂), 7.22 (dd, *J*=11.5, 17.5 Hz, 1H, =CH), 7.53 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.92 (dd, *J*=1.0, 8.0 Hz, 1H, ArH), 8.17 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH).

2-乙烯基-4-溴苯甲酸(**2d**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 5.44 (dd, *J*=0.5, 11.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.68 (dd, *J*=0.5, 17.5 Hz, 1H, =CH₂), 7.49~7.56 (m, 2H, ArH, =CH), 7.75 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, ArH), 7.92 (d, *J*=8.5 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 118.2, 125.7, 128.3, 130.6, 130.7, 132.8, 134.9, 142.6, 171.6; IR (KBr) ν: 3430, 3250~2500, 1680, 1581, 1550, 1422, 1309, 930, 857, 782 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 228 ([M⁺⁺+2], 100), 226 ([M⁺], 100), 209 ([M-OH]⁺, 27), 98 ([M-CO]⁺, 30), 181 ([M-OH-CO]⁺, 11), 102 ([M-OH-CO-Br]⁺, 87). Anal. calcd for C₉H₇BrO₂: C 47.61, H 3.11; found C 47.78, H 3.12.

2-乙烯基-5-溴苯甲酸(**2e**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 5.41 (dd, *J*=0.5, 11.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.67 (dd, *J*=0.5, 17.0 Hz, 1H, =CH₂), 7.47~7.53 (m, 2H, ArH, =CH), 7.65~7.67 (m, 1H, ArH), 8.17 (d, *J*=2.0 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 117.6, 121.2, 128.5, 129.2, 134.0, 134.9, 136.1, 139.5, 171.2; IR (KBr) ν: 3300~2500, 1697, 1584, 1548, 1412, 1299, 1248, 932, 902, 836, 675 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 228 ([M⁺⁺+2], 98), 226 ([M⁺], 100), 209 ([M-OH]⁺, 16), 198 ([M-CO], 30), 181 ([M-OH-CO]⁺, 9), 102 ([M-OH-CO-Br]⁺, 68). Anal. calcd for C₉H₇BrO₂: C 47.61, H 3.11; found C 47.77, H 3.12.

1.3 3-羟甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物(3)的制备通法

在 250 mL 三口烧瓶中加入 25 mmol 化合物 **2** 和 150~200 mL 氯仿, 搅拌下加入 6.09 g (30 mmol) 85% 的间氯过氧苯甲酸, 加热回流反应, TLC 监测(**2a** 反应 20 h, **3c** 反应 30 h, 其他底物反应 24 h). 加入 0.70 g (4 mmol) 对甲基苯磺酸的一水合物, 继续回流反应 8 h. 待反应结束后, 冷却至室温, 分别用 100 mL 饱和亚硫酸氢钠、碳酸氢钠水溶液和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压浓缩滤液. 残余物硅胶柱层析 [*V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=3:2] 分离, 蒸出溶剂, 得化合物 **3**, 白色固体.

3-羟甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3a**)^[21]: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.14 (s, br, 1H, OH), 3.92 (dd, *J*=5.5, 12.5 Hz, 1H, CH₂), 4.15 (dd, *J*=3.5, 12.5 Hz, 1H, CH₂), 5.57 (dd, *J*=3.5, 5.5 Hz, 1H, CH), 7.52 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 7.57 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.71 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH).

3-羟甲基-4-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3b**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.09 (br, 1H, OH), 4.16 (dd, *J*=2.5, 12.5 Hz, 1H, CH₂), 4.39 (dd, *J*=2.0, 12.5 Hz, 1H, CH₂), 5.56 (dd, *J*=2.0, 2.5 Hz, 1H, CH), 7.46 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 7.82 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 7.88 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 61.4, 82.5, 116.8, 124.9, 129.4, 131.5, 137.7, 145.5, 169.2; IR (KBr) ν : 3482, 1777, 1607, 1459, 1348, 1306, 1086, 1024, 977, 848, 744, 679 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 244 ([M⁺+2], 5.98), 242 ([M⁺], 5.64), 211 ([M-CH₂OH]⁺, 99), 183 ([*m*-BrC₆H₄CO]⁺, 30), 155 ([*m*-BrC₆H₄]⁺, 19). Anal. calcd for C₉H₇BrO₃: C 44.47, H 2.90; found C 44.61, H 2.91.

3-羟甲基-4-硝基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3c**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.11 (br, 1H, OH), 4.19 (dd, *J*=3.0, 12.5 Hz, 1H, CH₂), 4.36 (dd, *J*=2.5, 12.5 Hz, 1H, CH₂), 6.18 (dd, *J*=3.0, 2.5 Hz, 1H, CH), 7.82 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 8.26 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 8.53 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 61.5, 82.8, 128.6, 129.6, 130.8, 131.3, 131.8, 141.4, 168.1; IR (KBr) ν : 3340, 3107, 1768, 1529, 1358, 1261, 1064, 1024, 977, 849, 735 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 179.1 ([M-NO]⁺, 100), 178 ([M-CH₂OH]⁺, 19), 163.1 ([M-NO₂]⁺, 4), 162.1 ([M-NO₂-H]⁺, 43), 132.1 ([M-NO₂-CH₂OH]⁺, 57), 104.1 ([M-NO₂-CH₂OH-CO]⁺, 40). Anal. calcd for C₉H₇NO₅: C 51.68, H 3.37, N 6.70; found C 51.79, H 3.38, N 6.72.

3-羟甲基-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3d**): ¹H NMR

(CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.24 (br, 1H, OH), 3.95 (dd, *J*=5.0, 12.0 Hz, 1H, CH₂), 4.12 (dd, *J*=4.0, 12.0 Hz, 1H, CH₂), 5.53 (dd, *J*=5.0, 4.0 Hz, 1H, CH), 7.69~7.78 (m, 3H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 63.6, 80.8, 125.5, 125.7, 127.1, 129.6, 133.2, 148.5, 169.4; IR (KBr) ν : 3439, 1724, 1611, 1588, 1422, 1346, 1308, 1094, 1064, 1015, 974, 852, 765, 679 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 244 ([M⁺+2], 6.14), 242 ([M⁺], 6.02), 211 ([M-CH₂OH]⁺, 100), 183 ([*m*-BrC₆H₄CO]⁺, 22), 155 ([*m*-BrC₆H₄]⁺, 14). Anal. calcd for C₉H₇BrO₃: C 44.47, H 2.90; found C 44.62, H 2.91.

3-羟甲基-6-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**3e**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.21 (br, 1H, OH), 3.93 (dd, *J*=6.5, 15.0 Hz, 1H, CH₂), 4.12 (dd, *J*=4.5, 15.0 Hz, 1H, CH₂), 5.53 (dd, *J*=6.5, 4.5 Hz, 1H, CH), 7.41~7.45 (m, 1H, ArH), 7.81~7.83 (m, 1H, ArH), 8.04 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 63.6, 81.4, 123.6, 128.7, 128.9, 134.6, 137.3, 145.3, 168.8; IR (KBr) ν : 3297, 1770, 1468, 1417, 1204, 1029, 919, 832, 770 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 244 ([M⁺+2], 10.68), 242 ([M⁺], 10.20), 211 ([M-CH₂OH]⁺, 100), 183 ([*m*-BrC₆H₄CO]⁺, 28), 155 ([*m*-BrC₆H₄]⁺, 17). Anal. calcd for C₉H₇BrO₃: C 44.47, H 2.90; found C 44.60, H 2.91.

1.4 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮及其衍生物(4)的制备通法

1.4.1 三溴化磷法

在 100~250 mL 单口烧瓶中加入 10 mmol 化合物 **3** 和 50~120 mL 氯仿, 搅拌下加入 1.35 g (5 mmol) 三溴化磷, 加热回流反应 27~35 h, TLC 监测. 待反应结束后, 冷却至室温, 每次用 30 mL 水洗涤 2 次, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液中加入 2.02 g (20 mmol) 三乙胺, 室温反应 2 h. 蒸干溶剂和过量的三乙胺, 加二氯甲烷配成浓溶液, 硅胶柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷)分离, 蒸出溶剂, 得目标产物 **4**, 白色固体.

1.4.2 对甲苯磺酰氯法

在 50 mL 三颈瓶加 10 mmol 化合物 **3** 和 5 mL 无水吡啶, 搅拌下慢慢滴入对甲苯磺酰氯 1.91 g (10 mmol) 和 5 mL 无水吡啶的溶液, 同时用低温反应浴保持温度在 20 °C 以下, 滴完后, 搅拌反应 1~3 h, TCL 检测. 用冰冻浓盐酸调节 pH 值约为 4, 加入 10 mL 水稀释, 用乙醚(10 mL×3)提取, 有机层每次用 15 mL 水洗涤 2 次, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液旋蒸, 残余物加 10 mL 四氢呋喃溶解, 加热至回流, 搅拌下滴加叔丁醇钾 1.35 g (12 mmol) 的四氢呋喃(20 mL)溶液, 加完后继续回流 2 h. 蒸干溶剂, 加 10 mL 水溶解水溶性化合物, 抽滤, 所

得固体配成二氯甲烷浓溶液, 硅胶柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷)分离, 蒸出溶剂, 得目标产物 **4**, 白色固体。

3-亚甲基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4a**)^[10,12,14,16,17]: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.23 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 5.25 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 7.57~7.61 (m, 1H, ArH), 7.71~7.73 (m, 2H, ArH), 7.92 (d, $J=8$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 91.3, 120.6, 125.2, 125.3, 130.5, 134.5, 139.0, 151.9, 166.9; IR (KBr) ν : 1767, 1661, 1473, 1273, 1013, 950, 763, 686 cm⁻¹.

3-亚甲基-4-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4b**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.42 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 6.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.90~7.92 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 96.8, 117.0, 124.7, 128.0, 131.3, 136.6, 139.1, 150.6, 165.3; IR (KBr) ν : 3087, 1786, 1654, 1463, 1244, 1017, 957, 854, 830 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 226 ([M⁺+2], 99.3), 224 ([M⁺], 100), 196 ([M-CO]⁺, 31). Anal. calcd for C₉H₅BrO₂: C 48.03, H 2.24; found C 47.87, H 2.25.

3-亚甲基-4-硝基异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4c**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.78 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 6.20 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 7.81 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 8.27 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 8.46 (d, $J=8$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 103.2, 128.9, 130.6, 130.8, 130.9, 131.3, 148.0, 154.2, 164.3; MS (70 eV) m/z (%): 191 ([M⁺], 34), 161 ([M-NO]⁺, 51), 133 ([M-NO-CO]⁺, 11), 117 ([M-NO₂-CO]⁺, 16). Anal. calcd for C₉H₅NO₄: C 56.55, H 2.64, N 7.33; found C 56.37, H 2.65, N 7.31.

3-亚甲基-5-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4d**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.24 (d, $J=3.5$ Hz, 1H, =CH₂), 5.29 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 7.71~7.72 (m, 1H, ArH); 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.88 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 92.6, 123.9, 124.0, 126.6, 129.8, 133.9, 140.6, 150.6, 165.9; IR (KBr) ν : 3014, 1772, 1661, 1425, 1277, 1009, 950, 888, 835 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 226 ([M⁺+2], 100), 224 ([M⁺], 92), 196 ([M-CO]⁺, 16). Anal. calcd for C₉H₅-

BrO₂: C 48.03, H 2.24; found C 47.88, H 2.25.

3-亚甲基-6-溴异苯并呋喃-1(3*H*)-酮(**4e**): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.24 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 5.28 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, =CH₂), 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, ArH), 7.82~7.84 (m, 1H, ArH), 8.04 (d, $J=1.0$ Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 92.2, 122.1, 124.6, 126.9, 128.3, 134.9, 137.6, 151.2, 165.3; IR (KBr) ν : 3101, 1785, 1660, 1464, 1279, 1252, 1014, 958, 857, 830 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 226 ([M⁺+2], 94), 224 ([M⁺], 100), 196 ([M-CO]⁺, 18). Anal. calcd for C₉H₅BrO₂: C 48.03, H 2.24; found C 47.89, H 2.25.

2 结果与讨论

2.1 化合物 3 合成路线的探讨

前人用邻乙烯基苯甲酸甲酯 **1a** 经间氯过氧苯甲酸氧化得到邻环氧乙基苯甲酸甲酯, 然后在稀硫酸催化下环合得到了化合物 **3a**^[21]. 邻环氧乙基苯甲酸甲酯是液体, 而化合物 **3a** 是固体. 由于邻环氧乙基苯甲酸甲酯(原料)与稀硫酸不互溶, 室温反应搅拌 2 h 后, 在瓶壁和搅拌子上粘附着粘稠物, TLC 跟踪[V(乙酸乙酯): V(正己烷)=2:1]仍有大量原料存在, 产率很低且不易分离. 粘稠物是原料和产物的混合物, 原料被产物包裹, 不易继续反应. 尝试在低温(0 °C)或者较高温度(50 °C)下反应产率仍然很低. 为了增加原料的溶解度, 在水中加适量的乙醇或四氢呋喃作溶剂, 试验结果仍然不佳.

从邻环氧乙基苯甲酸甲酯及其衍生物环合得到化合物 **3**, 需要进行酯水解反应. 于是采用新的合成方案, 即首先酯 **1** 水解生成相应的羧酸 **2**, 结果见表 1. 然后经间氯过氧苯甲酸氧化得到环氧乙基苯甲酸及其衍生物, 环氧化物未经后处理, 直接用对甲苯磺酸的氯仿溶液代替稀硫酸的水溶液作催化剂, 一锅法环合得到化合物 **3**, 较好地解决了文献法^[21]原料不易溶解的问题. 结果见表 2.

环合反应可能的反应机理如下: 环氧化物三元环中的氧原子接受对甲苯磺酸中的一个质子, 形成的活性中间体 **f** 中的碳原子容易被羧基中的羟基氧进攻, 发生分子内的环合反应, 得到活性中间体 **g**, 再失去一个质子得到化合物 **3**(图 3).

表 1 2-乙烯基苯甲酸及其衍生物 **2** 的合成

Table 1 Synthesis of 2-vinylbenzoic acid and derivatives **2**

Compd.	R	Time/h	Yield/%	m.p./°C
2a	H	4	91.9	93.4~95.1 (94~95 ^[22])
2b	3-Br	5	89.5	120.4~120.6
2c	3-NO ₂	5	90.2	165.2~166.8 (165~166 ^[23])
2d	4-Br	5	90.3	168.9~170.4
2e	5-Br	5	91.1	132.4~133.8

表 2 3-羟甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物 3 的合成
Table 2 Synthesis of 3-hydroxymethylisobenzofuran-1(3H)-one and derivatives 3

Compd.	R	CHCl ₃ /mL	Yield/%	m.p./°C
3a	H	150	61.7	103.4~104.2 (106~107 ^[21])
3b	4-Br	200	52.6	106.9~109.0
3c	4-NO ₂	200	50.2	132.1~133.4
3d	5-Br	200	52.2	127.1~127.5
3e	6-Br	200	59.8	115.9~116.7

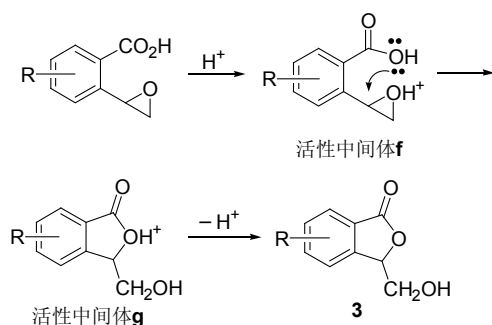


图 3 环合反应机理

Figure 3 The reaction mechanism of cyclization

2.2 目标产物 4 合成路线的探讨

如果化合物 3 分子内脱水合成目标产物 4, 通常需要用强酸在高温下进行, 在这种条件下内酯易水解, 难以得到 4, 所以, 没有采用分子内脱水的方法。当把羟基转化成卤素或者 TsO, 然后在碱的作用下脱卤化氢或者 TsOH, 即可得到 4。因此采用了两步法合成产物, 在 PBr₃ 法中, 化合物 3 先和三溴化磷发生溴代反应, 得到的溴代物不需要分离, 直接加弱碱三乙胺即可消除溴化氢, 一锅法得到目标产物 4; 而在 TsCl 法中, 化合物 3 中的羟基和对甲苯磺酰氯发生亲核取代反应, 得到的对甲苯磺酸酯在叔丁醇钾的作用下可消除 TsOH, 反应结果见表 3。如果用溴化氢进行溴代可能发生重排。由于 4

中的环外双键和苯环大 π 键共轭, 所以溴代物易脱 HBr。用弱碱三乙胺的好处在于它和内酯不反应。对甲苯磺酰氯法的产率比三溴化磷法高, 并且反应时间短, 原因在于对甲苯磺酰氯的醇解反应比较容易, 而且在消除反应中 TsO 又是非常好的离去基团。

2.3 化合物 4 的稳定性

在原白头翁素的第 4 位引入体积较大的取代苯基, 增加了空间位阻, 有效防止了原白头翁素上亚甲基发生聚合而生成没有活性的聚合物^[25]。目标产物 4 是把苯环或者取代的苯环与原白头翁素中的环内双键稠合, 同样由于空间位阻的原因, 阻止了环外双键发生二聚反应的可能。合成的 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物 4 在室温下保存 1 个月, 再次测定其熔点和 ¹H NMR, 试验结果表明目标产物 4 未发生二聚反应。

3 结论

本文以邻乙烯基苯甲酸甲酯及其衍生物为原料, 采用新的合成方法, 合成了 5 个 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物, 其中 4 个是新化合物, 中间体有 6 个是新化合物。3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物比原白头翁素更稳定, 更易保存, 为今后进行生物活性试验打下了基础。

表 3 3-亚甲基异苯并呋喃-1(3H)-酮及其衍生物 4 的合成
Table 3 Synthesis of 3-methyleneisobenzofuran-1(3H)-one and derivatives 4

Compd.	R	Time/h		CHCl ₃ /mL	Yield/%		m.p./°C
		PBr ₃	TsCl		PBr ₃	TsCl	
4a	H	27	1.0	50	55.5	80.4	53.2~54.7 (54~55 ^[24])
4b	4-Br	30	2.0	100	54.2	76.8	78.8~80.2
4c	4-NO ₂	35	3.0	120	46.2	69.5	101.2~102.3
4d	5-Br	30	1.5	100	51.5	72.3	98.5~99.2
4e	6-Br	30	2.0	100	52.3	73.1	95.7~95.8

References

- [1] Zhu, Z.-Y.; Yang, Y.; Tao, Y.; Wu, Y.-H.; Wu, G.-Q. *J. Univ. Sci. Technol. China* **1987**, *17*, 336 (in Chinese).
(朱胄远, 杨云, 陶莹, 莫东荣, 伍越环, 吴恭谦, 中国科学技术大学学报, **1987**, *17*, 336.)
- [2] Wu, Y.-H.; Zhu, Z.-Y.; Xi, Y.; Liu, L.; Wu, G.-Q.; Zhang, C. J. *Univ. Sci. Technol. China* **1991**, *21*, 163 (in Chinese).
(伍越环, 朱胄远, 席英, 刘雷, 吴恭谦, 张超, 中国科学技术大学学报, **1991**, *21*, 163.)
- [3] Mares, D.; Bonora, A.; Sacchetti, G.; Rubini, M.; Romagnoli, C. *Cell Biol. Int.* **1997**, *21*, 397.
- [4] Sun, X.-M.; Mao, Y.-H. *J. Anhui Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **1991**, *1*, 65 (in Chinese).

- (孙熊鸣, 毛羽华, 安徽大学学报(自然科学版), **1991**, *1*, 65.)
- [5] Xi, M.-M.; Zhang, S.-Q.; Wang, X.-Y.; Fang, K.-Q.; Gu, Y. *Int. J. Pharm.* **2005**, *298*, 91.
- [6] Kitamura, T.; Kawakami, Y.; Imagawa, T.; Kawanisi, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1183.
- [7] Zheng, C.-G.; Wang, Z.-X.; Wu, Y.-H.; Wu, G.-Q. *J. Univ. Sci. Technol. China* **1999**, *29*, 168 (in Chinese).
(郑昌戈, 王中夏, 伍越环, 吴恭谦, 中国科学技术大学学报, **1999**, *29*, 168.)
- [8] Fernández, A. V.; Rodríguez, C. G.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350.
- [9] Kanazawa, C.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 933.
- [10] Marchal, E.; Uriac, P.; Legouin, B.; Toupet, L.; van de Weghe, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9979.
- [11] Kundu, N. G.; Pal, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 86.
- [12] Liao, H.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3711.
- [13] Zhou, L.; Jiang, H.-F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8449.
- [14] Shang, R.; Fu, Y.; Li, J.-B.; Zhang, S.-L.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5738.
- [15] Li, J.; Chin, E.; Lui, A. S.; Chen, L.-J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5937.
- [16] Park, J. H.; Bhilare, S. V.; Youn, S. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2228.
- [17] Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F.; Stabile, P.; Mannina, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2067.
- [18] Kim, B. M.; Park, J. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 744.
- [19] Gao, C.-S.; Zhao, L.-C.; Chen, X.-D.; Fan, X.-F.; Xie, X.-H.; Zhou, P.-Y. *Macromolecules* **2007**, *40*, 5718.
- [20] Kamata, M.; Yamashita, T.; Imaeda, T.; Tanaka, T.; Masada, S.; Kamaura, M.; Kasai, S.; Hara, R.; Sasaki, S.; Takekawa, S.; Asami, A.; Kaisho, T.; Suzuki, N.; Ashina, S.; Ogino, H.; Nakano, Y.; Nagisa, Y.; Kato, K.; Kato, K.; Ishihara, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2353.
- [21] Liu, Z.-P.; Meng, Z.-L.; Wang, D.-F. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 504.
- [22] Dale, W. J.; Starr, L.; Strobel, C. W. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2225.
- [23] Ishihara, Y.; Kamata, M.; Takekawa, S.; Suzuki, N.; Kato, K. *WO 2003035624*, **2003** [*Chem. Abstr.* **2003**, *38*, 353842].
- [24] Nishio, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 561.
- [25] Sun, H.-Y.; Que, F.-Q.; Zhang, L.-F.; Ma, Q.-C.; Zhang, K.-Y.; Zhang, C.-L. *Veter. Sci. China* **2008**, *38*, 626 (in Chinese).
(孙海燕, 薛飞群, 张丽芳, 马全朝, 张可煜, 张彩凌, 中国兽医学, **2008**, *38*, 626.)

(Li, L.; Lu, Z.)