

· 快速论文 ·

2-取代芳基苯并呋喃类化合物的合成

汪秋安^{1,2}, 丁敏², 景明¹

- (1. 中国科学院昆明植物研究所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650204;
2. 湖南大学 化学化工学院, 湖南 长沙 410082)

摘要: 以香草醛和丙二酸为原料, 经 Knoevenagel 缩合、酯化、仿生氧化偶联、DDQ 脱氢、还原和氧化等反应合成了 3 种新的 2-取代芳基苯并呋喃类化合物, 其结构经 ¹H NMR, IR 和 MS 表征。两分子阿魏酸甲酯仿生氧化偶联为它的二聚体是合成的关键步骤。

关键词: 苯并呋喃; 仿生氧化偶联; 合成

中图分类号: O626.11; O625

文献标识码: A

文章编号: 1005-1511(2006)02-0162-04

Synthesis of 2-Arylbenzo[b]furan Derivatives

WANG Qiu-an^{1,2}, DING Min², JING Ming¹

- (1. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China,
Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China;
2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, China)

Abstract: Three novel 2-arylbenzo[b]furan derivatives were synthesized from vanillin and malonic acid through Knoevenagel reaction, esterification, biomimetic oxidative coupling, DDQ dehydrogenation, reduction and oxidation. The Ag₂O-catalyzed biomimetic oxidative coupling of methyl ferulate into its dimer was the key step of the synthetic route.

Keywords: benzo[b]furan; biomimetic oxidative coupling; synthesis

2-取代芳基苯并呋喃类化合物是一类存在于丹参、百部、野茉莉、花椒等药用植物中的天然有机化合物, 具有良好的生理活性, 如抗病毒、抗肿瘤、抗菌、抗氧化等, 常用于选择性腺苷 A₁ 受体拮抗剂、免疫抑制剂等^[1-3]。由于天然产物中提取的这类化合物数量有限, 因此其人工合成就显得非常重要。本文以香草醛和丙二酸为原料, 以仿生氧化偶联为关键步骤^[4], 合成了 3 个新的 2-芳基苯并呋喃类化合物(1~3, Scheme 1)其结构均经 ¹H NMR, IR 和 MS 确证。

1 实验部分

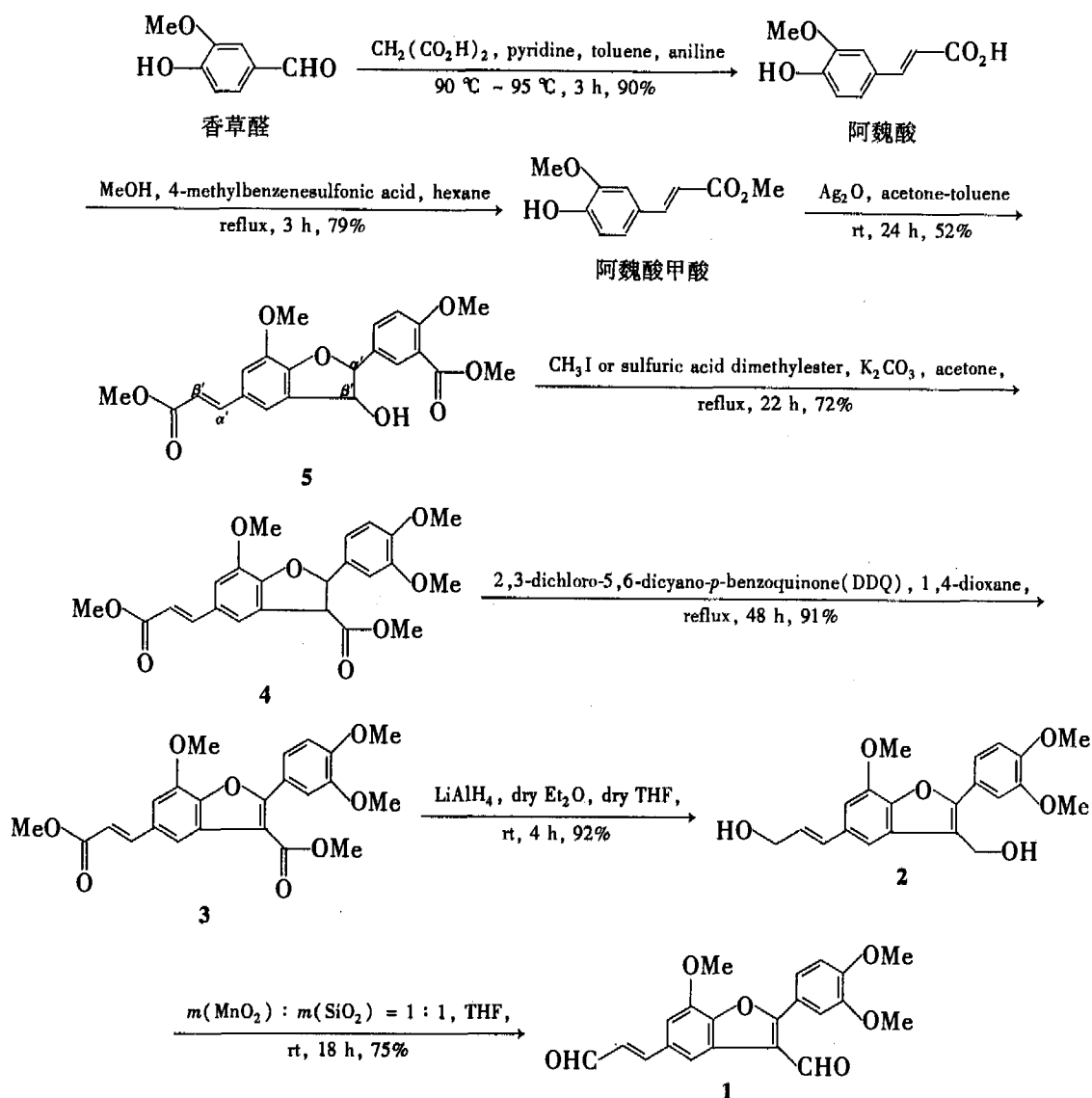
1.1 仪器与试剂

XRC-1 型显微熔点仪(温度计未校正); Varian INOVA-400 型核磁共振仪(溶剂 CDCl₃ 或 DM-SO-*d*₆, TMS 为内标); FD-5DX 型红外光谱仪(KBr 压片); ZAB-HS 型质谱仪。

青岛海洋化工厂硅胶 GF₂₅₄; 阿魏酸和阿魏酸甲酯参考文献^[5]方法合成, 两步总收率为 71%。其余所用试剂均为化学纯或分析纯; 要求无水的溶剂均经去水和重蒸。

收稿日期: 2005-11-08

作者简介: 汪秋安(1962-), 男, 汉族, 湖南常德人, 博士, 教授, 主要从事天然产物和有机合成的研究。E-mail: WangQiuan@yahoo.com



Scheme 1

1.2 合成方法

(1) 去氢二聚阿魏酸甲酯(5)的合成

在氮气流中,向烧瓶中依次加入阿魏酸甲酯 2.40 g (11.5 mmol),干燥甲苯 40 mL 和干燥丙酮 24 mL,磁力搅拌使之溶解,继续通氮气约 5 min 后加入氧化银 1.40 g (5.9 mmol),室温密闭搅拌反应约 24 h (所有反应用 TLC 跟踪)。过滤,除去氧化银残渣,滤饼用乙酸乙酯洗涤,合并有机相,减压蒸除溶剂得黄色油状物,用柱层析[洗脱液: $V(\text{石油醚}) : V(\text{乙酸乙酯}) = 3 : 5$]纯化得白色固体 5 1.22 g,产率 51%, m. p. $151\text{ } ^\circ\text{C} \sim 152\text{ } ^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR } \delta$: 7.68 (s, 1H, ArOH), 7.68 (d, $J = 16.02$ Hz, 1H, α' -H), 7.33 (s, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH), 7.09 (d, $J = 1.98$ Hz, 1H,

ArH), 6.91 (dd, $J = 8.09$ Hz, 1.98 Hz, 1H, ArH), 6.85 (d, $J = 8.09$ Hz, 1H, ArH), 6.45 (d, $J = 16.02$ Hz, 1H, β' -H), 6.03 (d, $J = 8.02$ Hz, 1H, 2-H), 4.48 (d, $J = 8.02$ Hz, 1H, 3-H), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3); IR ν : 3391, 2998, 2958, 1741, 1731, 1634, 1611, 1521, 1491, 1436, 1320, 988 cm^{-1} ; MS m/z : 413 ($\text{M}^+ - \text{H}$)。

(2) 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲氧羰基-5-甲氧羰基乙烯基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃(4)的合成

在单口瓶中加入 5 910 mg (2.2 mmol),丙酮 20 mL,搅拌使之溶解完全后依次加入无水碳酸

钾 5 g 和碘甲烷 15 mL。油浴加热回流约 22 h, 混合物的颜色为亮黄色。减压蒸出溶剂得黄色油状物, 趁热溶入 150 mL 水中, 用乙酸乙酯 (4 × 100 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂得黄色油状物, 经柱层析 [V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 4:1, 3.6:1.0 和 2.8:1.0, 作梯度洗脱] 纯化得白色固体 4 690 mg, 产率 72%, m. p. 135 °C ~ 136 °C; ^1H NMR δ : 7.65 (d, J = 15.97 Hz, 1H, α' -H), 7.19 (s, 1H, ArH), 7.03 (s, 1H, ArH), 6.97 (dd, J = 8.35 Hz, 1.99 Hz, 1H, ArH), 6.92 (d, J = 1.99 Hz, 1H, ArH), 6.84 (d, J = 8.35 Hz, 1H, ArH), 6.32 (d, J = 15.91 Hz, 1H, β' -H), 6.13 (d, J = 8.15 Hz, 1H, ArH), 4.35 (d, J = 8.15 Hz, 1H, ArH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃); IR ν : 3060, 2998, 2948, 2840, 1738, 1720, 1638, 1597, 1522, 1500, 1273, 980 cm^{-1} ; MS m/z : 451 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 429 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

(3) 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲氧羰基-5-甲氧羰基乙烯基-7-甲氧基苯并呋喃(3)的合成

在氮气流中, 于三颈瓶中依次加入 4 210 mg (0.49 mmol), 2,3-二氯-4,5-二氰基苯醌(DDQ) 425 mg (1.87 mmol) 和无水 1,4-二氧杂环己烷 25 mL。混合物为黄绿色, 继续通氮气 5 min 后油浴加热回流约 48 h。反应液冷至室温, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得棕色固体, 用柱层析(洗脱剂为二氯甲烷)纯化得白色固体, 再用丙酮重结晶得白色晶体 3 190 mg, 产率 91%, m. p. 183 °C ~ 185 °C; ^1H NMR δ : 7.82 (d, J = 16 Hz, 1H, α' -H), 7.80 (d, J = 1.42 Hz, 1H, ArH), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, ArH), 7.72 (dd, J = 9.2 Hz, 3.2 Hz, 1H, ArH), 7.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 6.45 (d, J = 16 Hz, 1H, β' -H), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃); IR ν : 3440, 3091, 3000, 2946, 2835, 1714, 1633, 1600, 1510, 1476, 1451, 1325, 978 cm^{-1} ; MS m/z : 449 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)。

(4) 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-羟甲基-5-羟甲基乙烯基-7-甲氧基苯并呋喃(2)的合成

在氮气流中, 于干燥的三颈瓶中用针管加入干燥乙醚 30 mL, 并在红外灯照射下加入氯化铝锂 134 mg (3.53 mmol), 搅拌 15 min 后在三颈瓶中口装上一个排尽空气的干燥滴液漏斗, 其上端口用橡皮塞封闭(整个过程都在氮气流中操作)。磁搅拌条件下, 用针管从滴液漏斗中加入溶于干燥四氢呋喃的 3 140 mg (0.329 mmol) (5 min 滴毕)。继续通氮气 5 min, 室温搅拌反应约 14 h。用适量饱和氯化铵溶液猝灭反应。过滤, 分液, 水层用乙醚 (4 × 30 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂得淡黄色油状物, 经柱层析[洗脱液: V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 3:2]纯化得白色固体 2 112 mg, 产率 92%, m. p. 158 °C ~ 160 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.42 (dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 6.64 (d, J = 15.6 Hz, 1H, α' -H), 6.41 (m, J = 16.41 Hz, 1H, β' -H), 4.71 (s, 2H, ArH), 4.15 (d, J = 4 Hz, 2H, ArH), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (dd, 2H, OH); IR ν : 3420, 2495, 1616, 1365, 1442, 1365, 971 cm^{-1} ; MS m/z : 353 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$)。

(5) 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-醛基-5-醛基乙烯基-7-甲氧基苯并呋喃(1)的合成

在三颈烧瓶中依次加入 2 110 mg, 无水 THF 90 mL, 搅拌使其溶解后加入混合物 [m (二氧化锰): m (二氧化硅) = 1:1] 1.76 g。室温搅拌反应约 18 h。反应混合物通过硅胶短柱过滤除掉残渣, 并用乙酸乙酯洗涤, 减压旋除溶剂得淡灰色固体, 经硅胶柱层析[洗脱液: V(石油醚): V(乙酸乙酯) = 2:3]纯化得白色固体 1 81.6 mg, 产率 75%, m. p. 205 °C ~ 207 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.26 (s, 1H, CHO), 9.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H, CHO), 8.02 (s, 1H, ArH), 7.92 (d, J = 15.2 Hz, 1H, α' -H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.61 (d, J = 2 Hz, 1H, ArH), 7.54 (dd, J = 6.4 Hz, 2 Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.00 (q, J = 15.2 Hz, 1H, β' -H), 4.06 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃); IR ν : 3460, 1675, 1513, 1441, 1317, 1269, 974 cm^{-1} ; MS m/z : 366 (M^+)。

2 结论

两分子阿魏酸甲酯在氧化银作催化剂,无水甲苯和无水丙酮做溶剂下发生偶联得苯并二氢呋喃骨架化合物5。该步反应与天然苯并二氢呋喃的生物合成途径类似^[4],属自由基仿生氧化偶联反应,它是整个合成过程中的关键步骤。4用DDQ在无水无氧条件下脱氢得3,成功实现了由苯并二氢呋喃向苯并呋喃化合物的转变,也为构筑苯并呋喃环提供了另外一种新方法。

本文合成路线具有操作简便,反应条件温和,产率较高的优点,适用于各种类似于2-芳基苯并呋喃类衍生物及天然产物的合成,具有较高的实用价值。

参考文献

- [1] Chailin Kao, Jiwang Chern. A novel strategy for the synthesis of benzofuran skeleton nedignans, : application to aianthoidol, XH-14 and obovaten[J]. J Org Chem, 2002, 67: 6772 - 6787.
- [2] Lüttjens H, Scammells P J. Synthesis of natural Products possessing a benzo[b]furan skeleton[J]. Tetrahedron Lett, 1998, 39: 6581 - 6584.
- [3] 庞冀燕,汪波,许遵乐,等. 2-取代芳基苯并[b]呋喃类化合物的合成[J]. 有机化学, 2005, 25(2): 176 - 181.
- [4] Lemiere G, Gao M, Groot A D, *et al.* 3,4-O-methylcedrusin: resolution and absolute configuration[J]. J Chem Soc Perkin Trans I, 1995: 1775 - 1779.
- [5] 王德才,施欣忠,奚银芬. 松柏醇的合成[J]. 化学世界, 1998, 39(4): 182 - 184.

(上接第153页)

参考文献

- [1] 任康太,李慧英,杨华铮. 芳氧苯氧丙酸酯类除草剂的合成及构效关系研究[J]. 农药译丛, 1998, 20(1): 23 - 29.
- [2] 任康太. 新型芳氧苯氧丙酸酯类似物的设计、反应及构效关系研究[D]. 天津:南开大学, 1998: 1 - 20.
- [3] 任康太,胡方中,王翔,等. 芳氧基吡啶类衍生物的合成及除草活性[J]. 应用化学, 2002, 19(9): 827 - 831.
- [4] 贾国峰. 新型磺酰脲(胺)类化合物的设计、合成及除草活性研究[D]. 天津:南开大学, 1995: 1 - 9.
- [5] 胡方中,吕凯,任雪玲,等. 新型取代氨基(或芳氧)磺酰基苯氧丙酸酯的合成及其除草活性[J]. 农药学报, 2002, 4(4): 17 - 22.
- [6] Patani GA, La Voie EJ. Bioisoterism: a rational approach in drug design [J]. Chem Rev, 1996, 96: 3147 - 3176.
- [7] Gh B, Corneliu O, Ecaterina M, *et al.* Phenoxypropionic acid sulfamides. I. α - and β -phenoxypropionic acid sulfamides [J]. Bu Inst Politeh Iasi, 1966, 12(1-2): 179 - 188.
- [8] 宁永成. 有机化合物结构鉴定与有机波谱学[M]. 北京:科学出版社, 2002: 27 - 84.
- [9] 杨秀凤,武振亮. 磺酰脲类除草剂生物活性鉴定法的研究[J]. 南开大学学报(自然科学版), 1994, 4: 88 - 93.
- [10] 刘斌,李永红,杨秀凤. 除草活性筛选方法规范化研究(I)-稗草小杯法[J]. 浙江化工, 2000, 31(增刊): 103 - 104.
- [11] 李永红,刘斌,杨秀凤. 除草活性筛选方法规范化研究(I)-油菜平皿法[J]. 浙江化工, 2000, 31(增刊): 105 - 106.