

文章编号:1007-6492(1999)02-0048-03

## 3-烷基苯酐类化合物的合成研究

阎福林<sup>1</sup>, 李绍白<sup>2</sup>, 孙祥德<sup>1</sup>

(1.新乡医学院化学教研室,河南 新乡 453003; 2.兰州大学有机化学研究所,甘肃 兰州 73000)

**摘 要:** 3-烷基苯酐类化合物广泛存在于伞形科植物及中草药中,如当归、川芎等,具有一定的医用价值.以顺- $\Delta^4$ -四氢邻苯二甲酸酐为原料,经两步反应合成出关键中间体3-丁基-4,7-二氢苯酐,并通过改变氧化条件制备出3种具有生物活性的3-烷基苯酐类化合物.该合成方法简单,且收率较高.

**关键词:** 3-丁基-4,7-二氢苯酐; 3-烷基苯酐; 合成

**中图分类号:** O 625.11

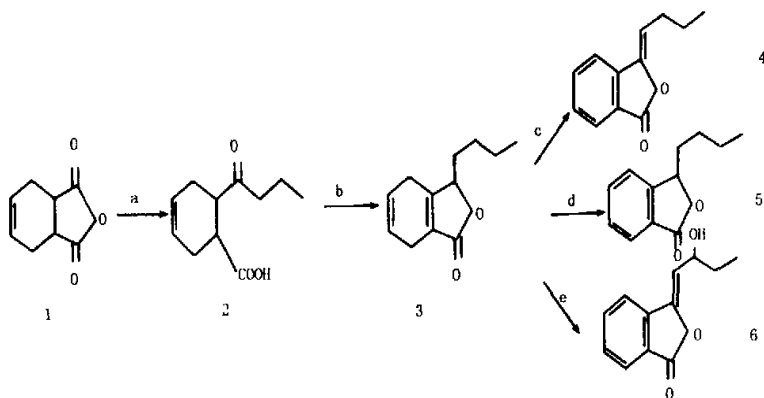
**文献标识码:** A

3-烷基苯酐类化合物广泛存在于伞形科植物及其它一些中草药中<sup>[1]</sup>,其生物活性越来越引起人们的重视<sup>[2,3]</sup>,有些已被用作药物.为了研究这类化合物的药理作用及构效关系,大多数天然苯酐类化合物已被化学工作者合成.

### 1 合成路线

本研究以顺- $\Delta^4$ -四氢邻苯二甲酸酐为原

料,经两步合成出中间产物4,7-二氢-3-丁基苯酐,此化合物为一新化合物,未见文献报道.通过改变氧化条件,合成出具有生物活性的3-丁基苯酐、3-丁烯基苯酐和3-(2-羟基丁烯基)苯酐等3种化合物,并取得较高的收率.合成路线见图1.



a.  $n\text{-BuLi}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; b.  $p\text{-TsOH/Benzene}$ ; c. (1)  $t\text{-BuOK}/t\text{-BuOH}$ , air, (2)  $p\text{-TsOH/Benzene}$ ;

d. (1)  $t\text{-BuOK}/t\text{-BuOH}$ , (2)  $p\text{-TsOH/Benzene}$ ; e. (1)  $\text{NBS}$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2/\text{CCl}_4$ , (2)  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$

图1 合成路线

### 2 实验方法与结果

#### 2.1 测定仪器及试剂

IR 采用 FT-170SX 型红外光谱仪测定; HN-

MR 用 FT-80A 型核磁共振仪测定,内标 TMS,溶剂  $\text{CDCl}_3$ ; MS 用 ZAB-HS 型质谱仪测定.

#### 2.2 顺- $\Delta^4$ -四氢邻苯二甲酸酐(1)的制备

(见文献[4]).

收稿日期:1999-01-17; 修订日期:1999-03-30

基金项目:国家自然科学基金资助项目(29070091)

作者简介:阎福林(1957-),男,河南省辉县市人,新乡医学院副教授,主要从事有机合成方面的研究.

### 2.3 1-羧基-2-丁酮基-4-环己稀(2)的制备

0.20 g(1.31 mmol)顺- $\Delta^4$ -四氢邻苯二甲酸酐(1)溶于20 ml绝对无水乙醚,冷却至-78℃,氩气保护下滴加LiBu 1.2 ml(1.2 mol·L<sup>-1</sup>),继续在-78℃反应1 h,加水15 ml,用10% HCl调pH值至1~2,乙醚萃取(3×15 ml),无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩,经硅胶柱层析得无色油状物(2)0.24 g,收率87%。IR:2958(OH),3029,1705(C=O),1657,935,665;  $\delta_{\text{H}}$ : 11.11(1H, s, COOH), 5.59(2H, brs, 4-H, 5-H), 3.20~2.72(4H, m, 3-H, 6-H), 2.60~1.85(4H, m, 1-H, 2-H, -COOH<sub>2</sub>), 1.75~1.00(4H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.84(3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>); MS m/z: 210(M<sup>+</sup> 4%), 192(32), 164(14), 122(12), 107(31), 79(100), 57(84)。

### 2.4 4,7-二氢-3-丁基苯酐(3)的制备

24 g(1.14 mmol)化合物2溶于30 ml苯中,加入少许对甲基苯磺酸(p-TsOH),回流2 h,以苯带水。冷却后,分别用NaCl饱和溶液洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,硅胶柱层析得无色油状物(3)0.19 g,收率86%。IR:3035,1755(C=O),1698,1641,1044.955,669;  $\delta_{\text{H}}$ : 5.75(2H, s, 5-H, 6-H), 4.75(1H, t, 3-H), 2.85(4H, s, 4-H, 7-H), 1.70~1.00(6H, m, 8-H, 9-H, 10-H), 0.85(3H, t, J=7.0 Hz, CH<sub>3</sub>); MS m/z: 192(M<sup>+</sup> 44%), 163(7), 135(14, 107(100), 79(47), 77(37)。

### 2.5 3-丁烯基苯酐(4)和3-丁基苯酐(5)的制备

40 mg(208 mmol)化合物3溶于10 ml苯中,加入叔丁醇钾溶液0.5 ml(0.5 g钾加入新处理的叔丁醇15 ml中),回流2 h(或通入空气回流3 h),稀HCl酸化后,乙醚萃取(3×15 ml),无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩,加入苯15 ml,加入p-TsOH少许,回流1 h,以苯带水。NaCl饱和溶液洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,硅胶柱层析得无色油状物(5)32 mg或淡黄色油状物(4)30 mg,收率分别为80%及77%,它们的光学数据分别为:化合物4: IR: 2966, 1778, 1602, 1468, 1271, 1068, 899, 758;  $\delta_{\text{H}}$ : 0.99(3H, t, J=7.3 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 1.52(2H, tq, J=7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.42(2H, dt, J=7.3 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 5.65(1H, t, J=7.3 Hz, 8-H), 7.30~7.90(4H, m, ArH) MS (FAB): 189([M+1]<sup>+</sup> 100%), 159(43), 105(25), 91(35), 77(45)。

化合物5: IR: 1759(r-内酯), 1615, 1585,

1467, 1285, 743;  $\delta_{\text{H}}$ : 7.40~7.80(4H, m, ArH), 5.35(1H, dd, J=4.5 Hz, 3-H), 1.75(2H, m, 8-H), 0.88(3H, t, J=6.5 Hz, CH<sub>3</sub>); MS m/z: 190(M<sup>+</sup> 3%), 172(1), 148(2), 133(100), 105(31), 77(17)。

### 2.6 3-(2-羟基丁烯基)苯酐(6)的制备

40 mg(0.208 mmol)化合物3溶于5 ml CCl<sub>4</sub>中,加入NBS 74 mg(0.416 mmol)和过氧化苯甲酰少许,氩气保护下回流3 h,饱和NaCl溶液洗涤,减压蒸去CCl<sub>4</sub>,剩余油状物加丙酮4 ml和蒸馏水0.5 ml,再加入AgNO<sub>3</sub> 53 mg(0.312 mol),避光搅拌30 min,过滤,减压蒸去丙酮,加水3 ml,乙醚萃取(3×5 ml),无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,硅胶柱层析得浅黄色油状物(6)32 mg,收率75%。

IR: 3422(OH), 1785(C=O), 1689, 1611;  $\delta_{\text{H}}$ : 1.00(3H, t, J=7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.50~1.85(2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.15(1H, brs, OH), 4.87(1h, dt, J=8.5, 7.0 Hz, CH-OH), 5.64(1H, d, J=8.5 Hz, =CH), 7.50~7.80(3H, m, 4-H, 5-H, 6-H), 7.92(1H, d, J=7.6 Hz, 7-H); MS m/z: 204(M<sup>+</sup> 12%), 186(10), 175(100), 147(95), 133(11), 129(33)。

## 3 结束语

3-丁基苯酐、3-丁烯基苯酐等苯酐类化合物早在19世纪就被人们从芹菜中分离出来,后来发现这类化合物有较强的生物活性而引起了人们的重视,为研究其构效关系,对这类化合物进行了化学合成。最初以邻苯二甲酐为基本原料,采用Perkin反应或Witting反应合成这类化合物,虽然原料易得,但分离困难,收率较低。Castro等人首次将烷基金属试剂与邻卤代苯甲酸合成此类化合物,使金属有机试剂得到了广泛的应用,但此方法不适用于3-位有双键的苯酐的合成。1993年李绍白等人用丁基锂在低温下与邻苯二甲酐作用并脱水制备3-羟基苯酐,得到了较高的收率。本文采用类似条件合成了重要中间体3-丁基-4,7-二氢苯酐,并在合成中意外发现,这类化合物易被空气氧化,在叔丁醇和叔丁醇钾存在下回流,根据与空气接触情况不同,可分别得到3-丁基苯酐、3-丁烯基苯酐两种化合物,如在过氧化苯甲酰作用下加入NBS,首先生成丁烯基苯酐并在侧链烯丙位上溴代,再与AgNO<sub>3</sub>作用脱溴引入一个羟基而得到3-(2-羟基丁烯基)苯酐,合成的3种化合物的光学数据与文献报道基本一致<sup>[1,5,6]</sup>,此合成方法简单,收率较高,为3-羟基苯酐类化合物的合成提供了一个新途径。

## 参考文献

- [1] 林 茂, 朱朝德, 孙庆民. 当归化学成分的研究[J]. 药学报, 1997, 14(9): 529.
- [2] 于澎任, 尤胜权. 芹菜素和乙素的抗惊厥作用[J]. 药学报, 1984, 1(8): 566.
- [3] ZHENG C Q, KENNEY P M, ZHENG J L. Chemoprevention of benzo[a]pyrene - induced forestomach cancer in mice by natural phthalides from celery seed oil[J]. Nutr Cancer, 1993, 19(1): 77.
- [4] JENKINS E F, COSTELLO E J. An Improved synthesis of cis -  $\Delta^4$  - tetrahydrophthalic anhydride and cis - hexahydrophthalic acid[J]. J Am Chem Soc, 1990, 30(3): 2733.
- [5] KOBAYASHI M, FUJITA M, MITSUHASHI H. Components of *Erigeron officinale* Makino[J]. Chem pharm Bull, 1984, 32(9): 3770.
- [6] KOBAYASHI M, FUJITA M, MITSUHASHI H. Studies on the constituents of umbelliferaceae plants[J]. Chem Pharm Bull, 1987, 35(4): 1427.

## Study on Synthesis of 3 - alkylphthalides

YAN Fu - lin<sup>1</sup>, LI Shao - bai<sup>2</sup>, SUN Xiang - de<sup>1</sup>

(1. Department of Chemistry, Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, China; 2. Institute of Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** 3 - alkylphthalide and its derivatives are isolated as the umbelliferaceae which are used frequently as ingredients in the prescriptions of traditional Chinese medicine. A key medium compound 3 - butyl - 4, 7 - dihydrophthalide has been synthesized in two steps starting from cis -  $\Delta^4$  - tetrahydrophthalic anhydride, and three kinds of 3 - alkylphthalide have been prepared through different oxidizing conditions.

**Key words:** 3 - butyl - 4, 7 - dihydrophthalide; 3 - alkylphthalide; synthesis

(上接 32 页)

Stress Solution of the Wedge Under  $k/r$  Type Shearing Stress

GAO Jia - mei, DUAN Jing - min

(Department of Architectural Engineering, Jiaozuo Institute of Technology, 454000, China)

**Abstract:** In order to make a systematic study to elasticity stress answer of asymmetric wedge under various loads, and provide a theory basis for engineering problem, The paper utilizes mechanics meaning of stress function and its derivative to the boundary of wedge and the method of Heaviside Function, calculate elasticity stress answer of asymmetric wedge under bear  $k/r$  type shearing stress at the bottom of the wedge. And, commanding wedge angle  $\alpha$  and  $\beta$  getting various values, It obtains various problem elasticity stress answers, for example, border slope and 1/4 plane problem elasticity stress answer. The conclusion has both theoretical and practical value.

**Key words:** wedge; shearing stress; stress general answer