

## 德国小蠊性信息素类似物的设计与合成

王晓波<sup>a</sup> 张钟宁<sup>b</sup> 杨新玲<sup>\*,a</sup><sup>a</sup> 中国农业大学理学院应用化学系 北京 100193)<sup>b</sup> 中国科学院动物研究所农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室 北京 100101)

**摘要** 德国小蠊是世界上最难治理的卫生害虫之一。昆虫性信息素可作为一种安全有效的引诱剂用于害虫的综合治理。德国小蠊性信息素(*blattellaquinone*)因其结构不稳定而妨碍了它的实际应用。为了发现结构新颖且稳定的性信息素类似物,对 *blattellaquinone* 的结构中苯醌(A)、酯基(B)和脂肪链(C)部分进行了改造,设计并合成了一系列类似物,结构均通过 <sup>1</sup>H NMR, IR 和 HRMS 分析确证。

**关键词** 德国小蠊; 小蠊醌; 性信息素类似物; 合成

Design and Synthesis of German Cockroach (*Blattella germanica*) Sex Pheromone AnaloguesWang, Xiaobo<sup>a</sup> Zhang, Zhongning<sup>b</sup> Yang, Xinling<sup>\*,a</sup><sup>a</sup> Department of Applied Chemistry, College of Science, China Agricultural University, Beijing 100193)<sup>b</sup> State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101)

**Abstract** As one of the most important sanitation pests worldwide, German cockroach (*Blattella germanica* L.) is difficult to control. Insect sex pheromones are safe and efficient attractants used in integrated pest management. The sex pheromone of German cockroach had been identified as *blattellaquinone*. The instability hampered the application of this compound. In order to find new and stable structures, a number of analogues were designed and synthesized by modification of the quinone ring (A), aliphatic terminal (B) and ester group (C) of *blattellaquinone*. The structures were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, IR spectra and HRMS analysis.

**Keywords** *Blattella germanica*; *blattellaquinone*; sex pheromone analogues; synthesis

德国小蠊是蜚蠊目中分布最广泛、最难治理的卫生害虫,不仅是传播多种疾病的重要媒介<sup>[1]</sup>,其粪便、表皮脱落物等还是重要的室内过敏原<sup>[2]</sup>。

使用高效毒饵是目前防治德国小蠊的主要方法。高效毒饵由高效杀虫剂与诱饵混合制成。长期使用某种杀虫剂,使德国小蠊对这些药剂产生了很强的抗性<sup>[3~5]</sup>。高效的诱饵是诱杀蟑螂的前提<sup>[6]</sup>,常用的食物诱饵中一般含有麦芽糖、葡萄糖、果糖和蔗糖,长期使用同一种诱饵,德国小蠊会对其中的食物成分产生行为抗性,表现为拒食毒饵<sup>[7]</sup>。

昆虫性信息素是一种天然的引诱物质,雌性成虫通过分泌性信息素吸引雄虫前来交配。2005年 Nojima 等<sup>[8]</sup>从 15000 头未交配雌成虫尾板的二氯甲烷提取物中,分离纯化得到了德国小蠊的性信息素,确定其结构为含有

一个醌环的异戊酸酯,将其称为“小蠊醌”(blatellaquinone, 图 1)。利用性信息素作为引诱剂防治德国小蠊,用量少,引诱效果好,不仅可以直接诱杀到雄虫,长期使用还能控制其种群的发展,不易产生抗性,而且不会对非靶标生物有影响,具有较好的应用前景。

德国小蠊的性信息素 1993 年就已经发现<sup>[9,10]</sup>,但是直到 2005 年才确定其结构,一个重要的原因就是其对热不稳定;我们在实验中也发现,常温敞口放置小蠊醌时,颜色发生明显变化,溶解时发现有不溶于常用有机溶剂的油状物存在。如果能通过改变 *blattellaquinone* 的结构,使其在保留活性的情况下更稳定,其应用将更加安全有效。基于这一设想,本文首次对小蠊醌的结构进行了改造,分别对 *blattellaquinone* 的苯醌部分(A)、酯基部分(B)和末端的脂链部分(C)进行了设计,主要将醌变

\*E-mail: yangxl@cau.edu.cn

Received July 28, 2012; revised September 18, 2012; published online September 21, 2012.

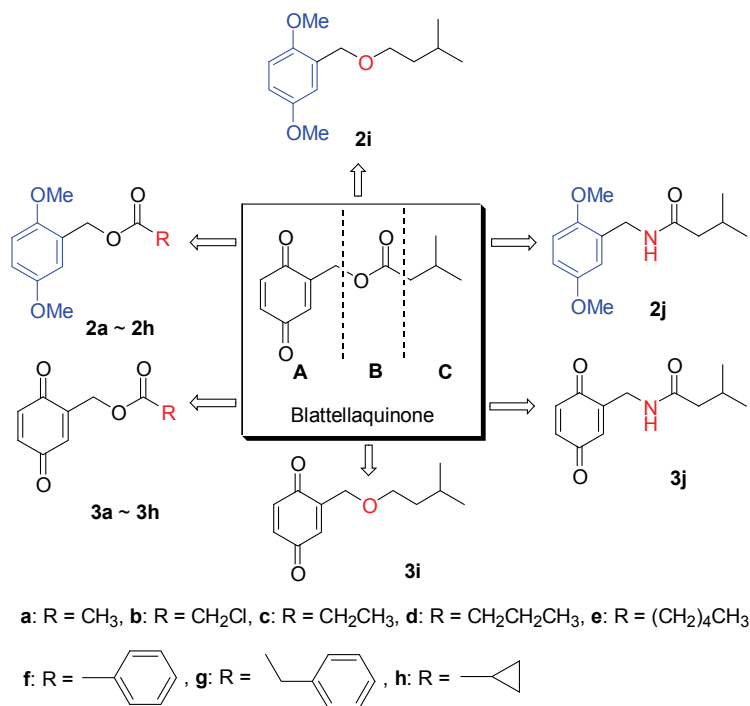
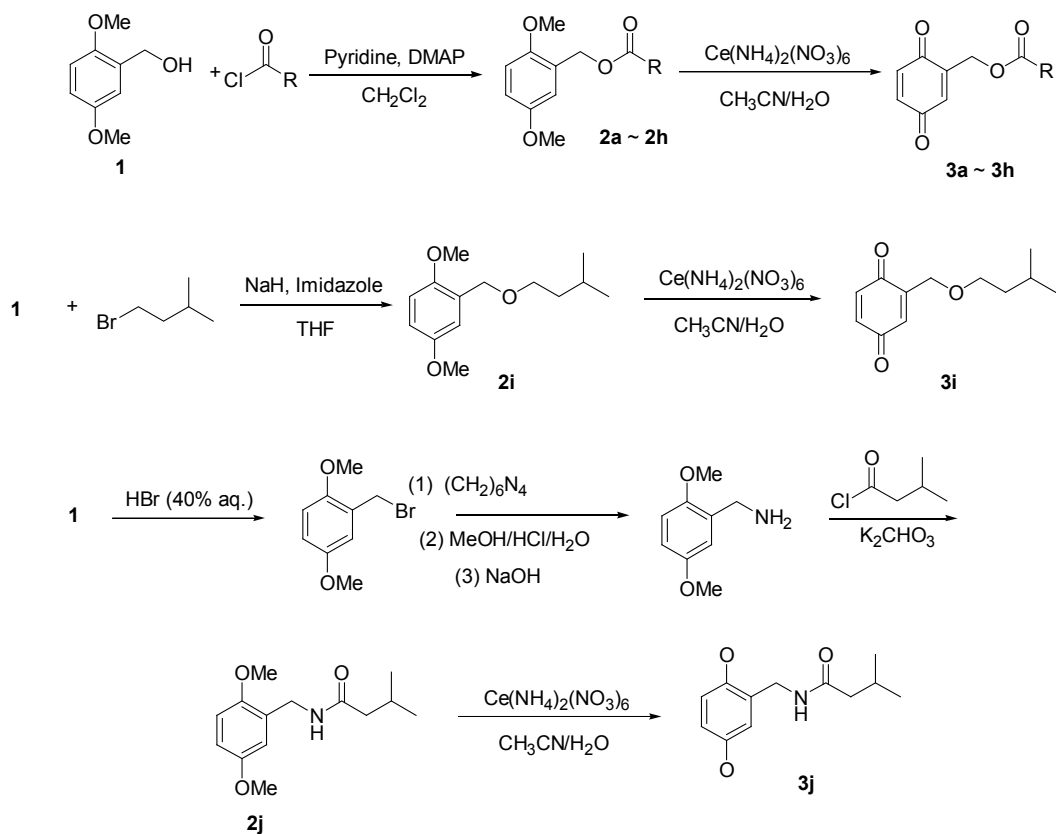


图1 目标化合物的设计策略

Figure 1 Design strategy of target compounds

为苯、酯基改换为酰胺及异戊基用其它疏水基替代设计  
合成了一系列类似物 **2a~2j** 和 **3a~3j** (设计策略见图1),

为进一步的活性评价及构效关系研究奠定基础。目标物  
的合成路线见 Scheme 1.



Scheme 1

## 1 实验部分

### 1.1 仪器及药品

实验仪器: Yanagimoto MFG. Co 熔点测定仪, BIBBY/STUART SMP3 熔点测定仪, 温度计未校正; Bruker Avance DPX300 (300 MHz), Bruker DMX600 (600 MHz)核磁共振仪, 以 TMS 为内标, 氘代氯仿、氘代二甲基亚砜为溶剂; PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR 红外光谱仪; APEX IV 傅立叶变换高分辨质谱. 实验所用的药品均为市售的分析纯或化学纯, 除特别说明外, 未经进一步处理.

### 1.2 中间体 2a~2h 的合成

将 2,5-二甲氧基苯甲醇(**1**) (2.55 g, 15 mmol), 吡啶 (1.98 g, 25 mmol), 4-二甲氨基吡啶(DMAP) (2.5 mg)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 冰浴冷却至 0 °C. 保持 0 °C 以下缓慢滴加相应酰氯(25 mmol), 滴加完后搅拌反应, TLC 检测无原料后停止反应. 加入饱和碳酸氢钠水溶液除去多余酰氯, 乙醚(15 mL×3)萃取后, 1 equiv. 盐酸(25 mL×5)洗去吡啶, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 柱层析纯化, 得 **2a~2h**<sup>[8]</sup>.

乙酸-2,5-二甲氧基苯甲酯(**2a**): 白色固体, 产率 77.8%. m.p. 41.5~41.7 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 6.90~6.92 (m, 1H, ArH), 6.81 (d,  $J=1.59$  Hz, 2H, ArH), 5.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (d,  $J=7.14$  Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3035, 2962, 2843, 1739, 1613, 1503, 1462, 1255, 1059, 899, 831, 732 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 233.07843, found 233.07791.

2-氯乙酸-2,5-二甲氧基苯甲酯(**2b**): 淡黄色液体, 产率 36.2%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 6.90~6.92 (m, 1H, ArH), 6.80~6.83 (m, 2H, ArH), 5.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (dd,  $J=3.18, 2.07$  Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); IR (KBr)  $\nu$ : 2956, 2837, 1756, 1593, 1504, 1464, 1222, 1167, 863, 806, 714 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 267.03946, found 267.03884.

丙酸-2,5-二甲氧基苯甲酯(**2c**): 淡黄色液体, 产率 92.3%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 6.91 (s, 1H, ArH), 6.80 (d,  $J=1.68$  Hz, 2H, ArH), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.77 (d,  $J=6.99$  Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.39 (q,  $J=7.59$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.16 (t,  $J=7.56$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 2944, 2836, 1736, 1593, 1503, 1464, 1221, 1179, 874, 807, 713 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 247.09408, found 247.09345.

丁酸-2,5-二甲氧基苯甲酯(**2d**): 淡黄色液体, 产率 94.3%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 6.90 (t,  $J=1.80$  Hz,

1H, ArH), 6.80 (d,  $J=1.71$  Hz, 2H, ArH), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.77 (d,  $J=6.57$  Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.32~2.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.62~1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (t,  $J=7.35$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 2964, 2836, 1735, 1593, 1503, 1464, 1221, 1176, 873, 806, 713 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 261.10973, found 261.10925.

己酸-2,5-二甲氧基苯甲酯(**2e**): 淡黄色液体, 产率 61.8%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 7.03 (s, 1H, ArH), 6.93 (d,  $J=1.29$  Hz, 2H, ArH), 5.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.90 (d,  $J=13.75$  Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2.48 (t,  $J=7.46$  Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.76~1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38~1.46 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.01 (t,  $J=6.70$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 2955, 2871, 2836, 1736, 1593, 1502, 1465, 1221, 1167, 874, 805, 713 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 289.13941, found 289.14045.

苯甲酸-2,5-二甲氧基苯甲酯(**2f**): 白色固体, 产率 96.1%. m.p. 66~67 °C (文献值<sup>[11]</sup> m.p. 62~63 °C); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 8.21 (d,  $J=7.53$  Hz, 2H, ArH), 7.68 (t,  $J=7.36$  Hz, 1H, ArH), 7.56 (t,  $J=7.73$  Hz, 2H, ArH), 7.14 (s, 1H, ArH), 7.69 (s, 2H, ArH), 5.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.92 (d,  $J=24.3$  Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 2998, 2939, 2833, 1718, 1597, 1498, 1459, 1277, 1220, 863, 795, 717 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 295.09408, found 295.09399.

苯乙酸-2,5-二甲氧基苯甲酯(**2g**): 淡黄色液体, 产率 62.9%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 7.36~7.42 (m, 5H, ArH), 6.91~7.04 (m, 3H, ArH), 5.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.82 (d,  $J=6.01$  Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 2940, 2909, 2834, 1741, 1600, 1502, 1462, 1277, 1219, 964, 812, 724 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>Na [2M+Na]<sup>+</sup>: 595.23024, found 595.23032.

环丙甲酸-2,5-二甲氧基苯甲酯(**2h**): 白色固体, 产率 87.6%. m.p. 54~55 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 6.92 (t,  $J=1.72$  Hz, 1H, ArH), 6.82 (d,  $J=1.73$  Hz, 2H, ArH), 5.15 (d,  $J=0.47$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.80 (d,  $J=6.71$  Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.64~1.72 (m, 1H, CH), 1.01~1.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.84~0.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3414, 2953, 2835, 1719, 1591, 1505, 1455, 1223, 1178, 886, 808, 712 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 259.09408, found 259.09355.

### 1.3 目标产物 3a~3h 的合成

硝酸铈铵(13.16 g, 24 mmol)溶于 50 mL 水中; 将 **2a~2h** (8 mmol)溶于 40 mL 乙腈后, 室温搅拌下滴入上述水溶液中, 1~3 h 后检测反应完成. 混合物用乙醚(50 mL×3)萃取, 有机层加入 150 mL 碳酸氢钠水溶液搅拌

20 min, 分液后有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 脱溶, 柱层析纯化, 得 **3a**~**3h**<sup>[8]</sup>.

乙酸-(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基酯(**3a**): 黄色固体, 产率 41.0%. m.p. 120.7~121.0 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 6.85~6.94 (m, 2H, CH=CH), 6.70~6.72 (m, 1H, CH), 4.89~4.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 2359, 1715, 1652, 1268, 713 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 203.03107, found 203.03107.

2-氯乙酸-(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基酯(**3b**): 黄色固体, 产率 36.6%. m.p. 103~104 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 6.88~6.94 (m, 2H, CH=CH), 6.79 (s, 1H, CH), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl); IR (KBr)  $\nu$ : 3714, 3057, 2934, 2851, 1760, 1662, 1601, 1207, 1184, 929 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 236.99251, found 236.99232.

丙酸-(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基酯(**3c**): 黄色固体, 产率 43.9%. m.p. 81~82 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 6.96~7.03 (m, 2H, CH=CH), 6.78~6.79 (m, 1H, CH), 5.01 (d, *J*=1.37 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.55 (q, *J*=7.45 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 (t, *J*=7.45 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3684, 3073, 2983, 2944, 1753, 1656, 1603, 1194, 947 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 217.04713, found 217.04669.

丁酸-(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基酯(**3d**): 黄色固体, 产率 96.1%. m.p. 66~67 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 6.88~6.92 (m, 2H, CH=CH), 6.80 (d, *J*=1.90 Hz, 1H, CH), 5.12 (d, *J*=1.74 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.52 (t, *J*=7.49 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.80~1.85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, *J*=7.39 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3057, 2970, 2361, 1749, 1645, 1173, 928, 427 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 231.06278, found 231.06247.

己酸-(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基酯(**3e**): 黄色固体, 产率 32.5%. m.p. 40~41 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 6.97~7.03 (m, 2H, CH=CH), 6.78 (s, 1H, CH), 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.52 (t, *J*=7.42 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.64~1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34~1.38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 0.96 (t, *J*=6.60 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3700, 3069, 2969, 2934, 2871, 1750, 1657, 1613, 1327, 1171, 936 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 259.09246, found 259.09367.

苯甲酸-(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基酯(**3f**): 黄色固体, 产率 30.0%. m.p. 66~67 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 8.15 (d, *J*=7.73 Hz, 2H, ArH), 7.79~7.82 (m, 1H, ArH), 7.66~7.68 (m, 2H, ArH), 7.00~7.07 (m,

2H, CH=CH), 6.93 (s, 1H, CH), 5.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O); IR (KBr)  $\nu$ : 3057, 1743, 1645, 1245, 1044, 934, 427 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 265.04713, found 265.04700.

苯乙酸-(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基酯(**3g**): 黄色固体, 产率 69.3%. m.p. 55~56 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 7.38~7.45 (m, 5H, ArH), 6.93~7.02 (m, 2H, CH=CH), 6.70~6.74 (m, 1H, CH), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3738, 3059, 2929, 2871, 1736, 1655, 1614, 1518, 1465, 1430, 1181, 951, 776, 718 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 279.06278, found 279.06249.

环丙甲酸-(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基酯(**3h**): 黄色固体, 产率 93.9%. m.p. 106~107 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 6.97~7.03 (m, 2H, CH=CH), 6.78 (d, *J*=1.80 Hz, 1H, CH), 5.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.85~1.89 (m, 1H, CH), 1.04~1.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98~1.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3738, 3062, 3053, 2920, 1732, 1656, 1603, 1174, 941 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 229.04713, found 229.04674.

## 1.4 2-异戊氧基-甲基-1,4-二甲氧基苯(**2i**)和 2-异戊氧基-甲基-3,6-二酮-1,4-环己二烯(**3i**)的合成

### 1.4.1 2-异戊氧基-甲基-1,4-二甲氧基苯(**2i**)的合成

2,5-二甲氧基苯甲醇(1.50 g, 8.93 mmol), 咪唑(20 mg), 氢化钠(60%, 1.1 g, 26.79 mmol)溶于 15 mL 无水四氢呋喃, 氮气保护, 室温反应 3 h. 滴加 1-溴-3-甲基-丁烷(5.4 g, 35.72 mmol), 反应 6 h 后加入 20 mL 去离子水淬灭反应, 二氯甲烷(30 mL×3)萃取后, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥. 柱层析纯化[V(乙醚): V(石油醚)=1:2], 得 1.18 g 淡黄色液体 **2i**<sup>[11,12]</sup>, 收率 55.4%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 7.12 (d, *J*=2.39 Hz, 1H, ArH), 6.86~6.91 (m, 2H, ArH), 4.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.90 (d, *J*=2.90 Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (t, *J*=6.69 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.85~1.88 (m, 1H, CH), 1.37 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.02~1.03 (d, *J*=6.62 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 2960, 2883, 2849, 1603, 1501, 1479, 1273, 874, 807, 72 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 261.14612, found 261.14623.

### 1.4.2 2-异戊氧基-甲基-3,6-二酮-1,4-环己二烯(**3i**)的合成

硝酸铈铵(13.16 g, 24 mmol)溶于 50 mL 水中; 将 **2i** (2.3 g, 8 mmol)溶于 40 mL 乙腈后, 室温搅拌下滴入上述水溶液中, 30 min 后检测反应完成. 混合物用乙醚(50 mL×3)萃取, 有机层加入 150 mL 碳酸氢钠水溶液搅拌 20 min, 分液后有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠

干燥, 柱层析纯化[V(乙醚):V(石油醚)=1:2], 得黄色油状液滴 0.14 g<sup>[11,12]</sup>, 收率 8.4%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 6.93~6.98 (m, 2H, CH=CH), 6.71 (s, 1H, CH), 4.38 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.63 (t, *J*=6.61 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.76~1.80 (m, 1H, CH), 1.54~1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98 (d, *J*=6.59 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3529, 3423, 2988, 2920, 2875, 2847, 1714, 1660, 1602, 1367, 1229, 912 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>Na [2M + Na]<sup>+</sup>: 439.20876, found 439.20911.

## 1.5 *N*-(2,5-二甲氧基苯甲基)-异戊酰胺(2j)和 *N*-[(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基]-异戊酰胺(3j)的合成

### 1.5.1 2,5-二甲氧基苄溴的合成

氢溴酸(40%, 20 mL) 0 °C下加入到 2,5-二甲氧基苯甲醇(7 g, 42 mmol)中, 保持 0 °C反应 0.5 h, 二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 有机层分别用饱和碳酸氢钠, 水, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化[V(乙醚):V(石油醚)=1:3.5], 得 2.97 g 白色固体<sup>[13,14]</sup>, 收率 30.6%。

### 1.5.2 2,5-二甲氧基苄胺的合成

将六次甲基四胺(乌洛托品)(2.1 g, 15.0 mmol)溶于 60 mL 氯仿中, 加热至回流; 2,5-二甲氧基苄溴(2.97 g, 12.9 mmol)溶于 60 mL 氯仿后, 于 30 min 内滴入乌洛托品中, 回流 3 h, 4 °C 储存过夜, 有白色固体析出。过滤后得 2.33 g 白色固体。将上述固体溶于混合液中[V(甲醇):V(浓盐酸):V(水)=42:12:10], 加热回流 3 d。浓缩后加入 10 mL 水溶解, 加入 6 mol/L 氢氧化钠水溶液(约 40 mL)调节 pH 至中性, 乙醚(50 mL×3)萃取后, 饱和食盐水洗涤, 无水碳酸钾干燥。浓缩后得 0.96 g 粗产物胺, 收率 44.5%。

### 1.5.3 *N*-(2,5-二甲氧基苯甲基)-异戊酰胺(2j)的合成

2,5-二甲氧基苄胺(2.0 g, 12 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中, 加入 2.1 g 无水碳酸钾, 保持 0~-5 °C, 滴加异戊酰氯(1.8 g, 15 mmol), 常温搅拌反应 2 d。乙醚(30 mL×3)萃取后饱和食盐水洗涤, 无水碳酸钾干燥后脱溶, 得 1.32 g 白色固体, 收率 43.7%, m.p. 79~80 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 6.98 (d, *J*=1.47 Hz, 1H, ArH), 6.91~6.93 (m, 2H, ArH), 5.99 (brs, 1H, NH), 4.54 (d, *J*=5.42 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.23~2.25 (m, 1H, CH), 2.18 (d, *J*=7.08 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.06 [d, *J*=6.49 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; IR (KBr)  $\nu$ : 3450, 2933, 2879, 1613, 1570, 1498, 1460, 1086, 1049, 876, 825, 713 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup>: 274.14136, found 274.14148.

### 1.5.4 *N*-[(3,6-二酮-1,4-环己二烯)-甲基]-异戊酰胺(3j)的合成

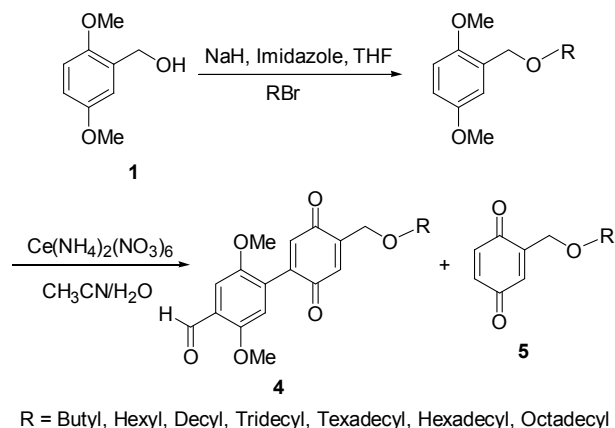
硝酸铈铵(13.16 g, 24 mmol)溶于 50 mL 水中; 将 2j (2.01 g, 8 mmol)溶于 40 mL 乙腈后, 室温搅拌下滴入上述水溶液中, 3 h 后检测反应完成。混合物用乙醚(50 mL×3)萃取, 有机层加入 150 mL 碳酸氢钠水溶液搅拌 20 分钟, 分液后有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化[V(甲醇):V(二氯甲烷)=1:99], 得黄色固体 1.45 g, 收率 81.9%, m.p. 103~104 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$ : 6.57 (d, *J*=1.97 Hz, 1H, CH), 6.93~7.01 (m, 2H, CH=CH), 5.86 (br, 1H, NH), 4.14 (d, *J*=1.21 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.03~2.09 (m, 1H, CH), 2.11~2.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 [d, *J*=6.65 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; IR (KBr)  $\nu$ : 3289, 3099, 2976, 2885, 1656, 1601, 1562, 948 cm<sup>-1</sup>; HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup>: 244.09411, found 244.09403.

## 2 结果与讨论

### 2.1 目标化合物的合成

以化合物 1 (2,5-二甲氧基苯甲醇)为起始原料, 经与相应的酰氯一步反应, 即可制得 2a~2h。合成中所用的缚酸剂吡啶也可用无水碳酸钾代替, 使用吡啶反应时间快(1~6 h), 放热剧烈, 副反应多, 需要用冰浴将温度控制在 0 °C 以下; 用无水碳酸钾做缚酸剂则反应温和, 室温即可, 但是反应时间将会显著增加(1 d)。用吡啶做缚酸剂时, 用文献<sup>[8]</sup>的后处理方法并不能将其洗去, 用 1 mol/L 盐酸洗涤数次可基本除去有机层中的吡啶, 可作为粗产物直接进行下一步反应。2a~2h 在硝酸铈铵作用下进一步氧化, 即可得到 3a~3h。

由 2i 制备 3i 时收率很低, 只有 8.4%, 原因可能是因为氧化过程中发生了如 Scheme 2 所示的反应<sup>[12]</sup>, 产物 4 的收率在 46%~97%(取代基的不同), 而相应的产物 5 只有 1%~5%。



Scheme 2

**2j**和**3j**的制备则是由2,5-二甲氧基苯甲醇为起始原料,经氢溴酸溴化,六次甲基四胺氨化,再与异戊酰氯反应即可得到**2j**,**2j**在硝酸铈铵作用下进一步氧化,即可以较高收率得到**3j**。

## 2.2 目标化合物的波谱分析

以目标物**3h**为例,对其谱图进行解析。在**3h**的<sup>1</sup>H NMR谱图中,醌环上C-1, C-2上的H,化学位移在 $\delta$  6.97~7.03,多重峰;C-4上的H在化学位移 $\delta$  6.78;C-7亚甲基由于酯基的影响出现在化学位移 $\delta$  5.01,单峰;环丙基结构中C-9, C-10, C-11上的H由于它们之间的相互影响,均裂分为多重峰,化学位移分别在 $\delta$  1.85~1.89, 1.04~1.07, 0.98~1.00。

在**3h**的IR谱图中,在 $1735\text{ cm}^{-1}$ 出现了酯羰基的伸缩振动吸收峰,而醌环上的羰基由于与双键共轭,吸收出现在低波数 $1656\text{ cm}^{-1}$ ;环丙烷的C—H伸缩振动在 $3053\text{ cm}^{-1}$ 区域。

## 3 结论

本文设计、合成了小蠹醌的20个类似物**2a~2j**和**3a~3j**,除**2a**, **3a**, **2f**, **3f**外,其余化合物均未见文献报道,结构经过<sup>1</sup>H NMR, IR和HRMS分析确证。为化合

物进一步的生测实验及构效关系研究奠定了基础。

## References

- [1] Fakoorziba, M. R.; Eghbal, F.; Hassanzadeh, J.; Moemenbellah-Fard, M. D. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **2010**, *104*, 521.
- [2] Londres, M. I.; Sarinho, F. W.; Miranda, P. J.; Solé, D.; Sarinho, E. *Clin. Lab.* **2011**, *57*, 969.
- [3] Wen, Z.; Scott, J. G. *Pestic. Sci.* **1997**, *49*, 367.
- [4] Wu, D.; Scharf, M. E.; Neal, J. J.; Suiter, D. R.; Bennett, G. W. *Pestic. Biochem. Phys.* **1998**, *61*, 53.
- [5] Wei, Y.; Appel, A.; Moar, W. J.; Liu, N. *Pest. Manage. Sci.* **2001**, *57*, 1055.
- [6] Morrison, G.; Barile, J.; Macom, T. E. *Pest Control Technol.* **2004**, *32*(2), 62.
- [7] Wang, C. L.; Scharf, M. E.; Bennett, G. W. *J. Econ. Entomol.* **2004**, *97*, 2067.
- [8] Nojima, S.; Schal, C.; Webster, F. C.; Santangelo, R. G.; Roelofs, W. L. *Science* **2005**, *307*, 1104.
- [9] Liang, D.; Schal, C. *Experientia* **1993**, *49*, 324.
- [10] Abed, D.; Tokro, P.; Farine, J. P.; Brossut, R. *Chemoecology* **1993**, *4*, 46.
- [11] Kostikov, A. P.; Popik, V. V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9190.
- [12] Barbosa, L. C. A.; Alvarenga, E. S.; Demuner, A. J.; Virtuoso, L. S.; Silva, A. A. *Chem. Biodiversity* **2006**, *3*, 553.
- [13] Williamson, D. A.; Bowler, B. E. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12357.
- [14] Kumar, S. K.; Amador, M.; Hidalgo, M.; Bhat, S. V.; Khan, S. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2873.

(Qin, X.)