

2 种氧杂类大环化合物的光合成

王卫东^{a,d*} 孙国富^b 史正春^{c,d} 下茂徹朗^d

(^a吉林化工学院化工与材料工程学院 吉林 132022; ^b许昌学院化学化工学院 许昌 461000;

^c沈阳化工研究院测试评估中心 沈阳 110071; ^d鹿儿岛大学工学部 日本 鹿儿岛 890-0065)

摘 要 在乙腈溶液中,6,6'-二甲基-4,4'-(三亚甲二氧基)-2-2-吡喃酮与乙二醇二甲基丙烯酸酯类化合物($n=1\sim 3$)在二苯酮的光敏化作用下,经由光二重[2+2]环加成反应,同时合成了2种氧杂类的大环化合物,收率为14%和7%、20%和11%及31%和14%。产物的结构经 FTIR、 ^1H NMR 和 MS 表征。该法具有反应条件温和、操作简单和对环境友好的优点。

关键词 二吡喃酮,乙二醇二甲基丙烯酸酯,环加成,光合成

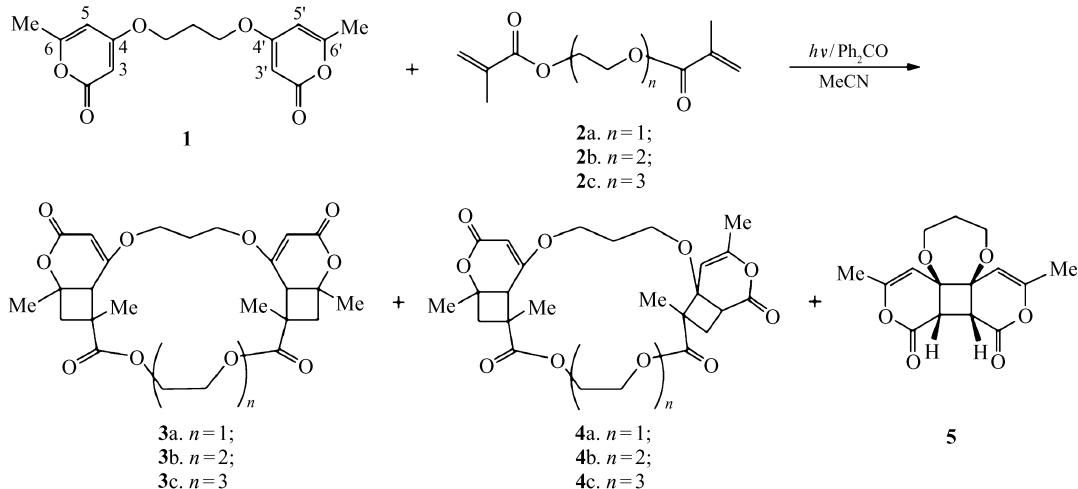
中图分类号:0621.3

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2013)04-0378-05

DOI:10.3724/SP.J.1095.2013.20250

天然的大环化合物通常具有多种生物活性,特别是抗肿瘤活性^[1-2]。近年来,大环化学得到了迅速发展,迄今已有不少大环化合物的合成和应用的报道^[3-7]。氧杂类大环化合物,如大环冠醚在相转移催化、分析化学和金属离子的测定等很多方面均有重要的应用^[6]。光化学接近于绿色化学范畴,在合成化学中,特别是在天然产物、医药和香料等精细有机合成中具有特别重要的意义^[8]。利用光化学反应合成特定复杂结构的大环化合物已有报道^[9-10]。迄今为止,我们已报道了具有 $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ 不饱和键的2-吡喃酮与烯烃类化合物的固相及液相光[2+2]环加成反应^[11-13]。为了开发新的氧杂类大环化合物,本文在二苯酮的光敏化作用下,乙腈溶液中,1分子的6,6'-二甲基4,4'-(三亚甲二氧基)-二-2-吡喃酮(**1**)和1分子的聚乙二醇二甲基丙烯酸酯类化合物($n=1\sim 3$)(**2a~2c**)为原料,经在2个2-吡喃酮环上5,6和5',6'位及3,4和5',6'位上的二重[2+2]环加成反应,同时合成了2种氧杂大环类化合物(**3a~3c**)和(**4a~4c**),同时得到化合物**1**的分子内[2+2]加成产物**5**^[14],合成反应路线见 Scheme 1。



Scheme 1 Photosynthesis of macrocyclic compounds(**3,4**) by photosensitized double $[2+2]$ photocycloaddition of **1** and **2**

2012-06-06 收稿, 2012-09-05 修回

吉林省教育厅基金项目(吉教科合字[2009]第438号)

通讯联系人:王卫东,副教授; Tel:0432-62293550; Fax:0432-63083000; E-mail:wangweidong1968@hotmail.com; 研究方向:有机光化

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

乙二醇二甲基丙烯酸酯(**2a**)、二乙二醇二甲基丙烯酸酯(**2b**)和三乙二醇二甲基丙烯酸酯(**2c**)均为化学纯,二苯酮(日本和光制药)纯度99%,硅胶60(63~200 μm)(日本关东化学)。溶剂为分析纯。6,6'-二甲基-4,4'-(三亚甲二氧基)-二-2-吡喃酮(**1**)参照文献[14]方法由4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮、DBU和1,3-二溴丙烷合成(mp 230~232 $^{\circ}\text{C}$),收率46%。

Yamagimoto型显微熔点测定仪(日本柳本),温度未经校正;IR-Report-100型红外分光光度计(日本分光工业),KBr压片法或液膜法(NaCl);JNM-GSX400 MHz型核磁共振谱仪(日本电子),以 CDCl_3 为溶剂,TMS为内标;JEOLJMS-HX110A型质谱仪(日本电子)。

1.2 目标化合物的合成

化合物**3a**和**4a**、**3b**和**4b**、**3c**和**4c**按相同方法合成。以2个吡喃酮环上的5,6和5',6'位加成产物(**3a**)及3,4和5',6'位加成产物(**4a**)的合成为例:化合物**1**(584 mg, 2.00 mmol)、化合物**2a**(595 mg, 3.00 mmol)和二苯酮(182 mg, 1.00 mmol)用100 mL乙腈溶解,封装到Pyrex试管中,室温、 N_2 气保护下,用300 W高压水银灯透过320 nm UV滤光管(FT-3: >320 nm)照射24 h。待反应完成后,乙酸乙酯-正己烷(体积比1:1)作洗脱剂,上硅胶60柱层析分离,获得氧杂类大环化合物**3a**和**4a**。

大环化合物**3a**:白色晶体,137 mg,收率14%,mp 144~147 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 5.31(s, 1H, CH), 5.29(s, 1H, CH), 4.73(dd, 1H, CH_2 , $J=6.4, 12.0$ Hz), 4.56(d, 1H, CH_2 , $J=10.8$ Hz), 4.39(d, 1H, CH_2 , $J=10.8$ Hz), 4.22(dd, 1H, CH_2 , $J=6.4, 12.0$ Hz), 4.11(m, 4H, CH_2), 3.47(s, 1H, CH), 3.44(s, 1H, CH), 2.73(d, 2H, CH_2 , $J=13.2$ Hz, 2H), 2.30(d, 2H, CH_2 , $J=13.2$ Hz), 2.23(m, 2H, CH_2), 1.57(s, 3H, CH_3), 1.55(s, 3H, CH_3), 1.33(s, 3H, CH_3), 1.32(s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 175.1, 168.1, 165.4, 92.5, 76.7, 68.5, 63.1, 46.2, 46.0, 42.7, 28.2, 27.3, 19.8; FTIR(KBr), σ/cm^{-1} : 1720, 1710; LR MS m/z 491.28(MH^+); HR MS(MH^+)理论值 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_{10}$ 491.1917, 实测值: 491.1917。

大环化合物**4a**:白色晶体,71.2 mg,收率7%,mp 72~75 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 5.31(s, 1H, CH), 4.95(s, 1H, CH), 4.52(ddd, 1H, CH_2 , $J=2.0, 7.6, 12.0$ Hz), 4.37(m, 2H, CH_2), 4.35(m, 1H, CH_2), 4.13(m, 1H, CH_2), 3.90(m, 2H, CH_2), 3.77(m, 1H, CH_2), 3.28(s, 1H, CH), 3.20(dt, 1H, CH, $J=10.4$ Hz), 2.88(d, 1H, CH_2 , $J=12.8$ Hz, 1H), 2.35(dd, 1H, CH_2 , $J=5.6, 10.8$ Hz), 2.23(d, 1H, CH_2 , $J=12.8$ Hz), 2.05(dd, 1H, CH_2 , $J=5.6, 10.8$ Hz), 1.98(m, 2H, CH_2), 1.97(s, 3H, CH_3), 1.54(s, 3H, CH_3), 1.47(s, 3H, CH_3), 1.36(s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 175.3, 166.9, 166.8, 165.3, 152.4, 96.3, 92.0, 75.4, 63.7, 63.4, 60.8, 60.3, 52.8, 46.5, 44.3, 44.2, 42.4, 38.4, 28.5, 27.3, 27.2, 20.9, 19.6, 19.3; FTIR(KBr), σ/cm^{-1} : 1760, 1720, 1710, 1685; LR FAB MS m/z 491.29(MH^+); HR MS(MH^+)理论值 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_{10}$ 491.1917, 实测值: 491.1965。

大环化合物**3b**:白色晶体,208 mg,收率20%,mp 54~58 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 5.34(s, 1H, CH), 5.33(s, 1H, CH), 4.36(t, 2H, CH_2 , $J=4.4, 12.4$ Hz), 4.25(t, 2H, CH_2 , $J=4.4, 12.4$ Hz), 4.09(m, 4H, CH_2), 3.73(m, 4H, CH_2), 3.38(s, 2H, CH), 2.76(d, 2H, CH_2 , $J=13.2$ Hz), 2.27(d, 2H, CH_2 , $J=13.2$ Hz), 2.20(m, 2H, CH_2), 1.53(s, 6H, CH_3), 1.34(s, 3H, CH_3), 1.33(s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 175.3, 167.6, 165.2, 92.4, 76.7, 68.9, 64.4, 64.3, 46.2, 44.8, 42.8, 27.6, 27.4, 19.8, 19.3; FTIR(KBr), σ/cm^{-1} : 1735, 1720; LR MS m/z 535.37(MH^+); HR MS(MH^+)理论值 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_{11}$ 535.2179, 实测值: 535.2156。

大环化合物**4b**:白色晶体,113 mg,收率11%,mp 37~40 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz), δ : 5.31(s, 1H, CH), 5.28(s, 1H, CH), 4.48, 4.46(ddd, 1H, CH_2 , $J=2.0, 7.6, 12.0$ Hz), 4.40(m, 1H, CH_2), 4.30(m, 1H, CH_2), 4.28(m, 1H, CH_2), 4.27(m, 1H, CH_2), 4.12(dd, 1H, CH_2 , $J=6.8, 14.0$ Hz), 4.05(m,

1H, CH₂), 3.95 (m, 1H, CH₂), 3.72 (m, 4H, CH₂), 3.70 (m, 1H, CH₂), 3.30 (s, 1H, CH), 3.17 (dt, 1H, CH, $J = 10.4$ Hz), 2.83, 2.81 (d, 1H, CH₂, $J = 12.8$ Hz), 2.30, 2.29 (dd, 1H, CH₂, $J = 5.6, 10.8$ Hz), 2.26, 2.24 (d, 1H, CH₂, $J = 12.8$ Hz), 2.05 (dd, 1H, CH₂, $J = 5.6, 10.4$ Hz), 1.98, 1.97 (m, 2H, CH₂), 1.93, 1.92 (s, 3H, CH₃), 1.52, 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.45, 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.35, 1.34 (s, 3H, CH₃); FTIR (KBr), σ/cm^{-1} : 1764, 1736, 1715, 1685; LR FAB MS m/z 535.37 (MH⁺); HR MS (MH⁺) 理论值 C₂₇H₃₅O₁₁ 535.2179, 实测值: 535.2173。

大环化合物 **3c**: 白色晶体, 357 mg, 收率 31%, mp 89 ~ 92 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 5.31 (s, 2H, CH), 4.35 (t, 2H, CH₂, $J = 4.4, 12.4$ Hz), 4.19 (t, 2H, CH₂, $J = 4.4, 12.4$ Hz), 4.07 (t, 2H, CH₂, $J = 6.4$ Hz), 4.06 (t, 2H, CH₂, $J = 6.4$ Hz), 3.70 (m, 2H, CH₂), 3.69 (m, 2H, CH₂), 3.62 (m, 2H, CH₂), 3.61 (m, 2H, CH₂), 3.36 (s, 1H, CH), 3.32 (s, 1H, CH), 2.75 (d, 2H, CH₂, $J = 13.2$ Hz), 2.28 (d, 2H, CH₂, $J = 13.2$ Hz), 2.26 (m, 1H, CH₂), 2.24 (m, 1H, CH₂), 1.49 (s, 6H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 175.4, 167.5, 162.0, 92.2, 76.6, 70.53, 68.9, 64.4, 64.3, 46.4, 44.9, 42.9, 42.8, 27.1, 19.6; FTIR (KBr), σ/cm^{-1} : 1738, 1709; LR FAB MS m/z 579.35 (MH⁺); HR MS (MH⁺) 理论值 C₂₉H₃₉O₁₂ 579.2442, 实测值: 579.2465。

大环化合物 **4c**: 粘稠物, 157 mg, 收率 14%; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 5.30 (s, 2H, CH), 4.57, 4.55 (ddd, 1H, CH₂, $J = 2.0, 7.6, 12.0$ Hz), 4.43 (m, 1H, CH₂), 4.33 (m, 2H, CH₂), 4.30 (m, 2H, CH₂), 4.03 (m, 1H, CH₂), 4.01 (m, 1H, CH₂), 3.78 (m, 2H, CH₂), 3.76 (m, 2H, CH₂), 3.64 (m, 4H, CH₂), 3.30, 3.29 (m, 1H, CH), 3.15 (dt, 1H, CH, $J = 10.4$ Hz), 2.81, 2.79 (dd, 1H, CH₂, $J = 1.6, 13.2$ Hz), 2.31, 2.30 (dd, 1H, CH₂, $J = 5.6, 10.8$ Hz), 2.25 (d, 1H, CH₂, $J = 13.2$ Hz), 2.05 (dd, 1H, CH₂, $J = 5.6, 10.8$ Hz), 1.97, 1.96 (m, 2H, CH₂), 1.94, 1.93 (s, 3H, CH₃), 1.52, 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.45, 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.29, 1.28 (s, 3H, CH₃); FTIR (NaCl), σ/cm^{-1} : 1761, 1727, 1711, 1686; LR FAB MS m/z 579.39 (MH⁺); HR MS (MH⁺) 理论值 C₂₉H₃₉O₁₂ 579.2442, 实测值: 579.2441。

2 结果与讨论

LR MS 和 HR MS 分析结果表明, 2 种目标产物均为 1:1 加成体。对于化合物 **3**, 在 FTIR 谱图中分别于 1710、1720 和 1709 cm⁻¹ 处有 2-吡喃酮环上较强的 C=O 吸收峰, 并分别于 1720、1735 和 1738 cm⁻¹ 处出现酯基上较强的 C=O 吸收峰, NMR 光谱分析结果进一步证实化合物 **3** 的化学结构。对于化合物 **4**, 在 FTIR 谱中分别于 1710、1715 和 1711 cm⁻¹ 及 1760、1764 和 1760 cm⁻¹ 处有 2 个 2-吡喃酮环上较强的 C=O 吸收峰, 并分别于 1720、1736 和 1727 cm⁻¹ 处出现酯基上较强的 C=O 吸收峰, 同样证实了化合物 **4** 的化学结构。在该反应体系中, 二重[2+2]环加成产物 **3** 和 **4** 的生成比为 2:1 (图 1), 目标产物 **3** 和 **4** 的总收率不高 (50% 以内), 这很可能主要由于受到化合物 **1** 的 3,4 和 3',4' 位置上分子内[2+2]环加成副反应 (加成副产物 **5** 的收率为 17% 左右) 影响。在无光敏化剂二苯酮的条件下, 对化合物 **1** 与 **2a** 的 1:1 乙腈溶液进行光照后, 无任何产物生成, 表明该反应可能为经历化合物 **1** 的三重激发态的反应过程。

为探讨溶剂及光敏化剂对该反应的影响, 分别以乙腈和氯仿为溶剂, 二苯酮和 4,4'-二甲基二苯甲

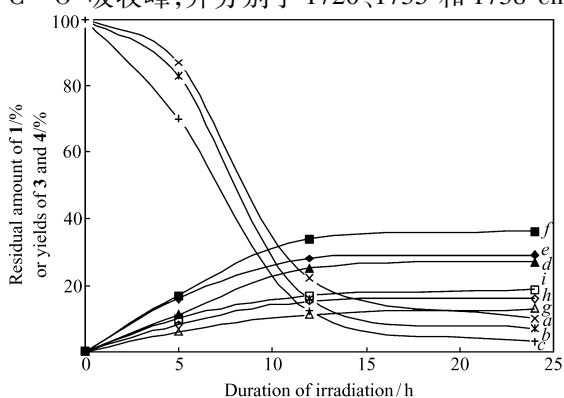


图1 化合物 **1** 的剩余量与化合物 **3** 和 **4** 收率的关系
Fig. 1 The relationship between residual amount of compound **1** and yields of compounds **3** and **4**

a. residual amount of **1** (the reaction between **1** with **2a**);
b. residual amount of **1** (the reaction between **1** with **2b**);
c. residual amount of **1** (the reaction between **1** with **2c**);
d. yield of **3a**; e. yield of **3b**; f. yield of **3c**; g. yield of **4a**;
h. yield of **4b**; i. yield of **4c**

酮为光敏化剂进行了对比实验(见表1),结果表明,对该反应体系,以乙腈为溶剂和二苯酮为光敏化剂的条件下,化合物1与2c在12 h光照反应后,目标产物3和4的计算收率(以吡嗪为内标)最大。

表1 不同条件下化合物1与2c的12 h光反应

Table 1 Photoreactions of compound 1 with 2c under different conditions for 12 h ^a					
Entry	Compound 1/mmol	Compound 2/mmol	Photosensitizing agent/mmol	Solvent/mL	Total yield of compound 3 and 4/%
1	0.20	0.30	Benzophenone/0.10	MeCN/10	46
2	0.20	0.30	Benzophenone/0.10	CH ₃ Cl/10	35
3	0.20	0.30	4,4'-dimethylbenzophenone/0.10	MeCN/10	27
4	0.20	0.30	4,4'-dimethylbenzophenone/0.10	CH ₃ Cl/10	19

a. Estimated from NMR spectral analyses using internal standard(pyrazine).

为进一步探讨光照射时间对大环化合物合成的影响,分别考察了1~24 h的光反应时间对收率的影响,结果如图1所示。由图1可见,随着光照时间的延长,2种目标产物3和4的计算收率逐渐增大,15 h光照反应后,收率增加缓慢,此时化合物1的转化率接近90%以上。利用该光二重[2+2]环加成反应合成氧杂类大环化合物的最佳光照射时间为15 h。从图1亦能看出,目标产物3和4的总计算收率随着烯烃链长的增长而增大。这可能由于在该反应体系中,具有较长链($n=3$)的化合物2c的烯烃双键与化合物2a、2b相比更容易接近2-吡喃酮环的3,4及5,6位双键(图2)。

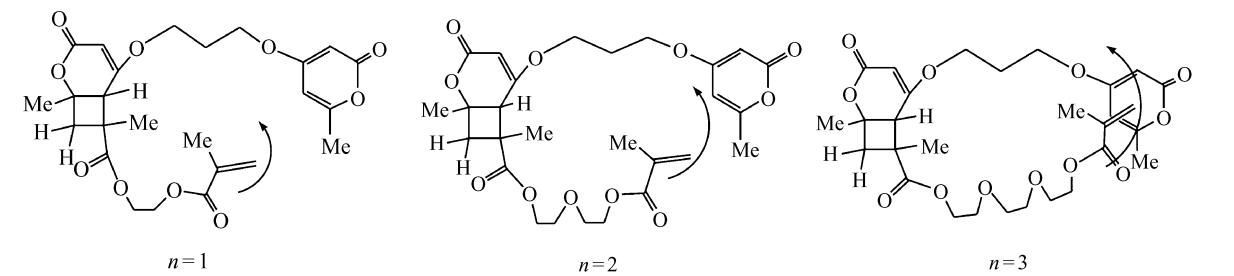


图2 化合物2中烯烃链长的影响

Fig. 2 The effect of olefin chain length of compound 2

为进一步探讨光敏化剂二苯酮的加入量对目标产物收率的影响,考察了化合物1与二苯酮在不同摩尔配比1:0.25、1:0.5、1:1和1:1.5条件下的化合物1与2c的12 h光反应进行了考察,结果显示,目标产物3c和4c的总计算收率分别为27%、46%、34%和19%。由此可见,化合物1与二苯酮配比为1:0.5时产物总收率最高。

3 结 论

在乙腈中,对6,6'-二甲基-4,4'-(三亚甲二氧基)-二-2-吡喃酮与乙二醇二甲基丙烯酸酯类化合物的二苯酮光敏化二重[2+2]环加成反应进行了研究,该类反应可获得2种氧杂类大环状加成化合物3和4。化合物3a和4a、3b和4b、3c和4c的总收率为39%~56%。该反应具有反应条件温和、操作简单和对环境友好等优点。

参 考 文 献

[1] Adriana B da R,Rafael M L,Gilberto S. Natural Prouducts in Anticancer Therapy[J]. *Curr Opin Pharmacol*,2001,**1**(4): 364-369.

[2] Tadeusz F M,Doralyn S D,Sarah L L,*et al.* Drug Development from Marine Natural Products[J]. *Drug Discovery*,2008, **8**:69-85.

[3] Rodriguez Rodrigo A,Pan P S,Pan C M,*et al.* Synthesis of Second-Generation Sansalvamide A Derivatives: Novel Templates as Potential Antitumor Agents[J]. *J Org Chem*,2007,**72**(6):1980-2002.

[4] Ying Y C,Liu Y X,Byeon Seong Rim,*et al.* Synthesis and Activity of Largazole Analogues with Linker and Macrocycle Modification[J]. *Org Lett*,2008,**10**(18):4021-4024.

- [5] LIANG Shufeng, HUA Chengwen, YANG Xiaobao, *et al.* Synthesis of Polyazamacrocycles[J]. *Chinese J Org Chem*, 2008, **28**(11):1986-1988 (in Chinese).
梁书锋, 花成文, 杨小宝, 等. 氮杂类聚合大环化合物的合成[J]. 有机化学, 2008, **28**(11):1986-1988.
- [6] CHEN Kai, LI Hongbo, LIU Kai, *et al.* Microwave-Assisted Synthesis of Dibenzo-18-Crown-6[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2011, **28**(12):1453-1455 (in Chinese).
陈凯, 李鸿波, 刘铠, 等. 微波辅助二苯并-18冠-6的合成[J]. 应用化学, 2011, **28**(12):1453-1455.
- [7] XIE Zheng, ZHANG Wei, HUANG Pengcheng. Synthesis and Properties of Oligo(Arylenealkyne) Macrocycle[J]. *Chinese J Org Chem*, 2002, **22**(8):543-554 (in Chinese).
谢政, 张炜, 黄鹏程. 芳炔类共轭大环化合物[J]. 有机化学, 2002, **22**(8):543-554.
- [8] ZHANG Baowen, CHENG Xuexin, LIU Yongyong, *et al.* Organic Synthesis of Photochemistry Its Status[J]. *Photogr Sci Photochem*, 2001, **19**(2):139-155 (in Chinese).
张宝文, 程学新, 刘勇勇, 等. 有机合成光化学及其研究现状[J]. 感光科学与光化学, 2001, **19**(2):139-155.
- [9] Ibrahim Y A, John E. Efficient Synthesis of 18-40 Membered Macrocyclic Polyoxadiazides and Polyoxatetraamides *via* Ring Closing Metathesis[J]. *Tetrahedron*, 2006, **62**(5):1001-1014.
- [10] Cibin F R, Doddi G, Mencarelli P. Synthesis of a Ditopic Cyclophane Based on the Tyclobutane Ring by Chalcone Photocycloaddition[J]. *Tetrahedron*, 2003, **59**(19):3455-3459.
- [11] Shimo T, Matsushita M, Omar H I, *et al.* Solid-State and Solution Photocycloadditions of 4-Acyloxy-2-Pyrones with Maleimide[J]. *Tetrahedron*, 2005, **61**(33):8059-8064.
- [12] Shimo T, Kawamura M, Fukushima E, *et al.* One-Pot Synthesis of Macrocyclic Dioxatetralactones from the Sequential Inter- and Intramolecular [2 + 2] Photocycloaddition Reactions[J]. *Heterocycles*, 2003, **60**(1):23-27.
- [13] Zhang H M, Kawabata K, Miyauchi H, *et al.* One-Pot Synthesis of Macrocyclic Di- and Tetralactones Using [2 + 2] Photocycloaddition Reactions of Di-2-Pyrones with α, ω -Diolefins[J]. *Heterocycles*, 2012, **85**(2):333-343.
- [14] Shimo T, Ueda S, Suishu T, *et al.* Intramolecular Photocycloadditions of 6, 6'-Dimethyl-4, 4'-polymethylenedioxy-di-2-pyrones[J]. *J Heterocycl Chem*, 1995, **32**:727-730.

Photosynthesis of Two Oxa Macrocyclic Compounds

WANG Weidong^{a,d*}, SUN Guofu^b, SHI Zhengchun^{c,d}, SHIMO Tetsuro^d

(^aCollege of Chemical and Materials Engineering, Jilin Institute of Chemical Technology, Jilin 132022, China;

^bCollege of Chemical and Chemical Engineering, Xuchang University, Xuchang 461000, China;

^cTesting and Evaluation Center, Shenyang Research Institute of Chemical Industry, Shenyang 110071, China;

^dFaculty of Engineering, Kagoshima University, Kagoshima 890-0065, Japan)

Abstract Two oxa macrocyclic compounds were synthesized *via* double [2 + 2] photocycloaddition reaction between 6,6'-dimethyl-4,4'-(trimethylenedioxy)-di-2-pyrone and ethylene glycol dimethacrylates ($n = 1 \sim 3$) by photosensitizing effect of benzophenone in acetonitrile solution with yields of 14% and 7%, 20% and 11%, 31% and 14%, respectively. The structures of products were identified by FTIR, ¹H NMR, MS and elemental analysis. The synthetic method has several advantages such as mild reaction conditions, simple operation and environmental friendliness.

Keywords di-pyrone, ethylene glycol dimethacrylate, cycloaddition, photosynthesis