

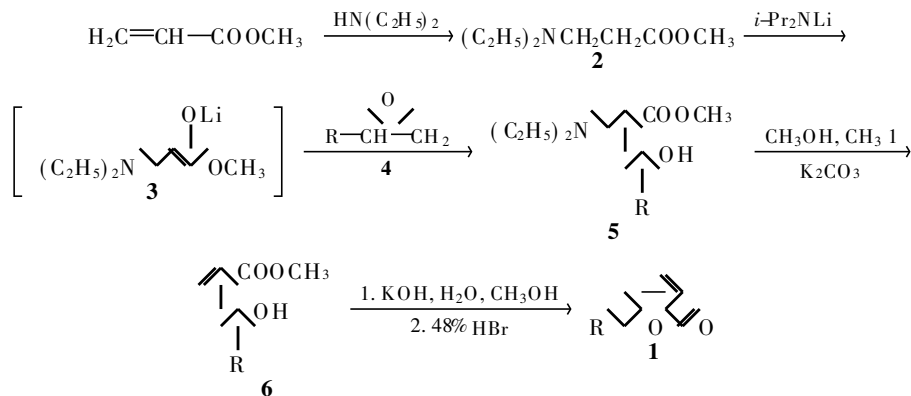
α -甲烯基- γ -丁内酯类化合物的合成方法

陈祖兴 李 焰* 黄精美 黄锦霞 徐章煌
(湖北大学化学系 武汉 430062)

关键词 α -甲烯基丁内酯, 二乙胺丙烯酸甲酯, 环氧化合物

α -甲烯基- γ -丁内酯环是许多天然产物的组成部分, 因含有此环结构的天然产物往往具有诸如抗肿瘤性、抗癌性、细胞毒性和杀菌性等生物活性^[1], 已引起了生物、有机、药物等领域的广泛重视和关注. 近年来有关 α -甲烯基- γ -丁内酯类化合物的合成研究屡见不鲜^[2~4], 但均存在原料难得, 实验条件苛刻, 合成步骤长等不足.

本文以廉价易得的丙烯酸甲酯为原料, 以烯醇锂盐作为丙烯酸酯负离子等价物与无环末端环氧化合物反应为关键步骤, 合成出 α -甲烯基- γ -丁内酯类化合物, 化学反应式如下:



仪器有: 岛津 IR-440 型红外光谱仪(KBr), Varian EM-360L 型及 XL-200 型核磁共振仪, 溶剂 CDCl_3 , 内标 TMS. Perkin-Elmer 2400 型元素分析仪. 所用试剂均为国产, AR 级, 均在使用前纯化.

3-二乙胺丙烯酸甲酯(2)的制备^[5]: 反应瓶中加入 0.1 mol (10.5 mL) 二乙胺、0.1 mol (9 mL) 丙烯酸甲酯及催化量三氯化铁(0.5 g 左右), 以 30 mL 二氯甲烷作溶剂, 室温下搅拌反应 48 h, 得深褐色液体, 用饱和硫酸钠(3 × 15 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 旋转蒸发, 减压蒸馏得无色油状物 2 14.7 g, bp 60 / 2.71 kPa, 产率 92%. IR, ¹H NMR 数据与文献值相符^[6].

化合物 5 的合成: 氩气流及 -78 °C 下向二异丙胺锂(18 mmol)的 60 mL 四氢呋喃-乙醚溶液(THF/Et₂O = 5/1)加入化合物 2 2.8 mL (17 mmol), 搅拌 45 min 后, 慢慢滴加环氧化合物 4(27 mmol)和 30 mL 四氢呋喃混合液, 并在 -78 °C 搅拌 1 h, 再自然升温至室温继续搅拌反应 5 h, 饱和氯化铵溶液水解, 水层用乙醚(4 × 20 mL)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化铵水溶液(2 × 20 mL)洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂, 粗产物经硅胶柱层析, 洗脱剂为石油醚/乙醚 = 1/1, 得油状物 5.

化合物 5 的脱氢反应: 向化合物 5(2 mmol) 中加入新鲜制备的无水甲醇 5.0 mL、4 g 无水碳酸钾, 冷至 0 , 加入碘甲烷 1.0 mL, 室温搅拌反应 12 h, 薄板层析分析可知反应几乎完全, 过滤, 乙醚洗涤残留物, 滤液合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤(2×5 mL), 无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂, 粗产物经硅胶柱层析, 洗脱剂为石油醚 乙醚= 3 2, 得油状物 6. 化合物 6 的红外光谱图中均出现 1720 cm⁻¹ 的共轭羰基峰和 1650 cm⁻¹ 的碳-碳双键峰可证实该反应的可靠性及确定产品纯度.

目标产物 1 的合成: 氩气流下, 化合物 6(1.8 mmol) 溶于 6 mL 乙醚中, 加入 Claisen 碱试剂 5 mL, 室温下搅拌 2 h, 冷至 0 再加入乙醚 8 mL, 滴入 6 mol/L 盐酸溶液至微酸性(pH 3 ~ 5), 加入少量蒸馏水, 水层用乙醚(3×30 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂得粗产物, 此粗产物可直接进行酯化闭环.

上述粗产物直接加入 48% HBr 9 mL, 在 60 下, 搅拌反应 12 h 后, 冷至室温, 加入蒸馏水 20 mL, 水层用乙醚(4×30 mL) 萃取, 饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 无水硫酸镁干燥, 减压除去溶剂, 粗产物经硅胶柱层析, 洗脱剂为石油醚 乙醚= 6 1, 得目标产物 1. 化合物 1 的波谱数据与文献[7, 8] 值相符.

结果与讨论

化合物 5、1 的总产率、元素分析及波谱数据见表 1、表 2. 从化合物 5 的 IR 谱 3450 cm⁻¹

表 1 化合物 1、5 的产率、IR、元素分析数据

化合物	R	总产率/ %	IR/ cm ⁻¹	元素分析实验值(计算值) / %		
				C	H	N
5a	CH ₃	64	3450, 1733, 1200	60. 53(60. 80)	10. 21(10. 67)	6. 07(6. 45)
5b	C ₂ H ₅	67	3450, 1736, 1196	62. 41(62. 30)	10. 92(10. 89)	6. 25(6. 05)
5c		70	3455, 1736, 1202	66. 40(66. 86)	11. 23(11. 57)	4. 25(4. 87)
5d		55	3447, 3010, 1730, 1605, 1495, 1200, 746, 700	68. 25(68. 79)	8. 87(9. 02)	4. 82(5. 01)
1a ^[7]	CH ₃	28	1764, 1667, 1248	66. 70(66. 27)	7. 61(7. 19)	
1b	C ₂ H ₅	29	1768, 1663, 1245	66. 82(66. 64)	7. 45(7. 99)	
1c		31	1770, 1663, 1243	71. 73(72. 15)	9. 47(9. 91)	
1d ^[8]		24	3020, 1774, 1667, 1502, 1250, 1176, 755, 699	75. 90(75. 44)	5. 78(5. 76)	

表 2 化合物 1、5 的¹H NMR 数据

化合物	δ ¹ H NMR
5a	1. 03 ~ 1. 20(m, 9H, 3C H ₃), 1. 94(m, 2H, CH ₂), 2. 41(s, 4H, 2CH ₂ N), 2. 53 ~ 2. 72(m, 3H, C H ₂ CH), 3. 63(s, 3H, OCH ₃), 4. 80(m, 1H, O—CH)
5b	0. 85 ~ 1. 05(m, 9H, 3C H ₃), 1. 35 ~ 1. 55(m, 2H, C H ₂), 1. 93(m, 2H, C H ₂), 2. 40(s, 4H, 2CH ₂ N), 2. 50 ~ 2. 68(m, 3H, C H ₂ CH), 3. 61(s, 3H, OCH ₃), 4. 78(m, 1H, O—CH)
5c	0. 81 ~ 1. 06(m, 9H, 3C H ₃), 1. 20 ~ 1. 55(s, 8H, —(CH ₂) ₄ —), 1. 90(m, 2H, C H ₂), 2. 40(s, 4H, 2CH ₂ N), 2. 53 ~ 2. 68(m, 3H, C H ₂ CH), 3. 61(s, 3H, OCH ₃), 4. 78(m, 1H, OCH)
5d	1. 06(m, 6H, 2CH ₃), 1. 96(m, 2H, CH ₂), 2. 40(s, 4H, 2CH ₂ N), 2. 52 ~ 2. 78(m, 3H, CH ₂ CH), 3. 50(s, 3H, OCH ₃), 4. 87(m, 1H, O—CH), 5. 71(s, 1H, OH), 7. 3(s, 5H, C ₆ H ₅)
1a ^[7]	1. 36(d, 3H, C H ₃), 2. 40 ~ 3. 07(m, 2H, C H ₂ C=), 4. 50(m, 1H, O—CH), 5. 50(t, 1H, = CH), 6. 03(t, 1H, = CH)
1b	1. 00(t, 3H, CH ₃), 1. 20(m, 2H, CH ₂), 2. 75 ~ 3. 05(m, 2H, CH ₂ =), 4. 50(m, 1H, O—CH), 5. 56(t, 1H, = CH), 6. 06(t, 1H, = CH)
1c ^[8]	0. 9 ~ 1. 90(m, 13H, —C ₆ H ₁₃), 2. 62 ~ 3. 00(m, 2H, CH ₂ =), 4. 49(m, 1H, O—CH), 5. 55(t, 1H, = CH), 6. 13(t, 1H, = CH)
1d ^[8]	2. 6 ~ 3. 7(m, 2H, CH ₂ C=), 5. 50(d of d, 1H, phCH—O), 5. 66(d of d, 1H, = CH), 6. 23(d of d, 1H, = CH), 7. 35(s, 5H, —C ₆ H ₅)

(—OH) 和 1735 cm^{-1} (COOCH_3) 两峰可知化合物 **2** 在二异丙胺锂条件下与无环末端环氧化合物反应已经完成, 同时化合物 **1** $^1\text{H NMR}$ 谱 $\delta_{\text{H}} 5.5 \sim 6.3$ 两组峰及 IR 谱中 1670 cm^{-1} 峰表明脱氨反应有效, 且化合物 **1** IR 谱有 $1770 \sim 1760\text{ cm}^{-1}$ 内酯峰, 而无 $3500 \sim 2500\text{ cm}^{-1}$ 处的羟基或羧酸峰, 这表明了酯化关环反应完全, 从而证实本文合成方法的可行性。

值得注意的是: 环氧化合物结构是影响本文合成方法的重要因素。本文的方法对无环末端环氧化合物效果较好, 而对非此类环氧化合物(如环氧环己烷、2-环氧丁烷等)进行研究时发现: 由于这些环氧化合物的环氧活性基团受空间位阻影响使得其亲电加成反应性下降, 以致于它们与烯醇锂盐 **3** 的反应几乎不能发生或者反应产率甚低, 此结论与 Helquist 等^[9] 人的结论相符。另外, 环氧乙烷因自身聚合也使得反应产率不高。

本文脱氨方法与 Helquist 等^[9, 10] 的方法不同, 我们采用以单锅的季铵化-消除反应代替两步(碘甲烷, 1, 8-重-双环[5, 4, 0]-7-十一碳烯)的脱氨方法, 产率较文献有所提高, 且简化了实验操作步骤。此外, 酸催化下酯水解同时酯化关环方法不能使化合物 **6** 充分反应得到目标物 **1**, 即使加入碳化双(环己基亚胺)促催化剂反应效果也不佳。这是因为该类分子含 α, β -不饱和酯结构, 降低了酯基反应活性, 同时 $\text{C}=\text{C}$ 双键结构的存在增加了目标物 **1** 的刚性, 使得化合物 **6** 在酯交换关环反应中逆反应可能性增大致使反应产率低。因而本文改用 Claisen 碱将化合物 **6** 的甲酯完全水解后, 再在 48% HBr 作用下, 经过羟基与 Br^- 交换生成溴化物过渡态历程, 使得反应产物活性提高, 进而促进酯化关环反应的完成, 该步反应产物约为 50% 左右。

参 考 文 献

- Hoffmann H M R, Rabe J. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1985; **24**: 94
- Petragnani N, Ferraz H M C, Silva G V J. *Synthesis*, 1986: 157
- Sidduri A R, Knochel P. *J Am Chem Soc*, 1992; **114**: 7579
- Adam W, Klug P. *Synthesis*, 1994: 567
- Cabral J, Laszlo P, Mache L *et al.* *Tetrahedron Lett*, 1989; **30**(30): 3969
- Rouvier E, Giacomoni J C, Cambon A. *Bull Soc Chim Fr*, 1971: 1717
- Martin L D, Stille J K. *J Org Chem*, 1982; **47**: 3630
- Hegedus L S, Wagner S D, Waterman E L *et al.* *J Org Chem*, 1975; **40**: 593
- Yu L C, Helquist P. *J Org Chem*, 1981; **46**: 4536
- Bernardi A, Beretta M G, Colombo L *et al.* *J Org Chem*, 1985; **50**: 4442

Synthesis of α -Methylene- γ -Butyrolactones

Chen Zuxing, Li Yan*, Huang Jingmei, Huang Jinxia, Xu Zhanghuang
(Department of Chemistry, Hubei University, Wuhan 430062)

Abstract The enolate, obtained by treatment of methyl 3-(diethylamino) propionate with lithium diisopropylamide, reacts with epoxides to give products which may be considered to be protected acrylate esters. α -Methylene- γ -butyrolactones were synthesized by lactonization after the one-pot deamination procedure.

Keywords methylene butyrolactone, methyl (diethylamino) propionate, epoxide