

文章编号: 1000-5862(2016)05-0537-05

聚乙二醇负载苯硒基乙酸酯试剂参与 5-取代- α β -丁烯酸内酯的液相合成研究

吴和义, 魏梅红, 陶艳红, 刘晓玲*

(江西师范大学化学化工学院, 江西 南昌 330022)

摘要: 在4-二甲胺基吡啶和 *N,N'*-二环己基碳二亚胺存在下, 苯硒基乙酸与二羟基聚乙二醇(相对分子质量为4 000)发生酯化反应, 制得聚乙二醇负载的苯硒基乙酸酯(功能基含量为0.455 mmol Se \cdot g⁻¹)试剂. 该试剂与 *N,N'*-二异丙胺基锂作用后, 与环氧化物发生开环反应, 不经分离, 直接加入质量分数为30%的双氧水进行氧化脱硒, 形成中间体聚乙二醇负载 γ -羟基- α β -不饱和羧酸酯, 继而用对甲苯磺酸催化环化反应, 得到5-取代- α β -丁烯酸内酯, 产率优良(80% ~ 86%).

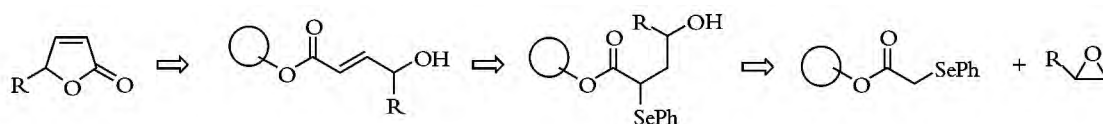
关键词: 聚乙二醇负载苯硒基乙酸酯; 5-取代- α β -丁烯酸内酯; 液相有机合成

中图分类号: O 625 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2016.05.18

0 引言

α β -丁烯酸内酯是天然产物重要的结构单元和有机合成中间体^[1-4]. 在寻找和开发抗肿瘤活性药物的过程中, 人们发现具有 α β -丁烯酸内酯结构的物质常常有较为显著的生理活性. α β -丁烯酸内酯结构和抗肿瘤活性之间普遍存在着一种联系, 因而长期以来该类化合物引起了药物和化学研究人员极大的兴趣. 鉴于该类化合物的重要性, 有机合成化学工作者不断通过新的催化剂以及新的反应手段探索 α β -丁烯酸内酯及其衍生物的合成方法^[5-10]. 近年来, 组合化学日益受到人们的关注, 不溶性高分子聚合物支撑的固相有机合成(SPOS)^[11]和可溶性聚合物支撑的液相有机合成(LPOS)^[12]是实现组合化学反应的主要手段. 其中, LPOS化学兼具了传统溶液相有机合成化学(如反应时间短, 中间体可用薄层

色谱、红外和核磁共振进行跟踪分析等)和SPOS化学(如中间体和产物易分离纯化、可使用过量的试剂促使反应完全、操作简便等)的优点. 可溶性的聚乙二醇廉价易得, 且能溶于二氯甲烷等多种有机溶剂, 但在冷的乙醚等溶剂中溶解性低, 可沉淀析出, PEG负载的中间产物跟踪分析简单^[13-14]. 采用SPOS合成 α β -丁烯酸内酯衍生物已有研究^[15-16], 但通过LPOS制备该类化合物鲜见文献报道. 从结构上分析, 聚乙二醇负载苯硒基乙酸酯试剂的 α -位碳原子受到硒基和酯基双重吸电子作用, 易形成亲核性较强的 α -位碳负离子, 便于与环氧化物发生开环反应. 此外, 利用有机硒易发生氧化-消除反应的特点, 可在分子中构建碳碳双键, 同时使硒原子离去, 达到制备目标产物的目的. 鉴于此, 本文探讨了PEG负载的苯硒基乙酸酯试剂参与5-取代- α β -丁烯酸内酯的液相合成方法. 合成路线见Scheme 1.



Scheme 1 合成路线设计思路

收稿日期: 2016-04-11

基金项目: 国家自然科学基金(20562002), 江西省教育厅科研基金(GJJ11380)和国家单糖化学合成工程技术研究中心开放基金(GJDTZX-KF-201414)资助项目.

通信作者: 刘晓玲(1967-), 女, 江西永新人, 教授, 主要从事功能高分子的研究.

1 实验部分

1.1 主要试剂和测试仪器

相对分子质量为 4 000 的聚乙二醇、溴代乙酸、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、*N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC)、*N,N'*-二异丙胺基锂(LDA)、氧化苯乙烯、环氧丙烷、质量分数为 30% 的双氧水、二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚等试剂均为市售 A. R. 级试剂,直接使用;苯硒基乙酸按文献[17]的方法,通过苯硒基负离子和溴代乙酸反应制得. 芳(烷)基缩水甘油醚参考文献[18-19]的方法制备.

熔点用 WC-1 型显微熔点仪(温度未校正)测试;核磁氢谱和碳谱用 Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标)测试;红外光谱用 Perkin-Elmer SP One FT-IR 光谱仪测试.

1.2 聚乙二醇负载苯硒基乙酸酯(1)的制备

在 20 mL 二氯甲烷中加入相对分子质量为 4 000 的二羟基聚乙二醇 5.0 g (2.5 mmol 端羟基),溶解后再加入溴代乙酸 1.13 g (7.5 mmol)、二环己基碳二亚胺 2.06 g (10 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 0.305 g (2.5 mmol),并在室温下搅拌反应 24 h. 过滤,滤液中加入冷的乙醚 100 mL,析出沉淀,再把该悬浮液冷却至 0 °C (约 0.5 h),抽滤,合并沉淀,用少量乙醚洗涤 2~3 次,收集固体,80 °C 下真空干燥 5 h,得到淡黄色的聚乙二醇负载苯硒基乙酸酯试剂(1). 元素分析求得其功能基含量为 0.46 mmol Se · g⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61~7.58 (m, 2H), 7.32~7.21 (m, 3H), 4.24~4.21 (m, 2H), PEG-OCH₂CH₂OCO, 3.83~3.25 (m, PEG-CH₂), 2.15 (s, 2H); FTIR (KBr) ν : 1 730 (CO), 1 645 (C=C), 1 281, 1 241, 1 100 (C—O) cm⁻¹.

1.3 5-取代- α β -丁烯酸内酯的液相合成

在氮气保护下,将试剂(1) 4.3 g (2.0 mmol) 溶于 10 mL THF,冷却至 -78 °C,然后加入浓度为 2.0 mol · L⁻¹ 的 *N,N'*-二异丙胺基锂 1.1 mL,并维持该温度搅拌反应约 0.5 h,再缓慢滴加环氧化合物 3.0 mmol 的 THF (5 mL) 溶液,约 20 min 后逐渐升至室温. 待反应完毕,加入冰醋酸 0.1 mL,搅拌,并冷却至 0 °C,加入质量分数为 30% 的 H₂O₂ 1.0 mL (11.6 mmol),继续搅拌反应 0.5 h,升至室温再搅拌反应约 0.5 h. 按上述类似的方法,经沉淀、洗涤、干燥等步骤,得到聚乙二醇负载中间体(3). 然后,将其溶于 15 mL 二氯甲烷中,加入 0.5 g 对甲苯磺

酸,室温搅拌反应 4 h. 反应完毕后,用饱和碳酸钠溶液洗涤 2 次,有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,蒸出二氯甲烷,残余物经柱层析得到目标产物(4) (淋洗剂为乙酸乙酯/正己烷,10/90 ~ 20/80),产物经 ¹H NMR 和 IR 分析,相关数据如下:

5-苯基- α β -丁烯酸内酯(4a): Colorless oil (Oil^[20]); ¹H NMR δ : 7.55~7.35 (m, 5H), 7.30~7.27 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H); IR (neat) ν : 1 754, 1 621, 1 600, 1 496, 1 153, 1 089, 1 029 cm⁻¹.

5-苯氧基甲基- α β -丁烯酸内酯(4b): m. p.: 82~83 °C (82~83 °C^[20]); ¹H NMR δ : 7.62 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.33~7.24 (m, 2H), 7.05~6.99 (m, 1H), 6.90~6.86 (m, 2H), 6.23 (dd, J = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 5.35~5.32 (m, 1H), 4.30~4.27 (m, 1H), 4.15~4.13 (m, 1H); IR (KBr) ν : 1 760, 1 600, 1 492, 1 250, 1 165 cm⁻¹.

5-(4-甲基苯氧基甲基)- α β -丁烯酸内酯(4c): Colorless oil (Oil^[16]); ¹H NMR δ : 7.56 (dd, J = 6.0, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.24 (dd, J = 6.0, 1.4 Hz, 1H), 5.32~5.29 (m, 1H), 4.23 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H); IR (film) ν : 1 762, 1 602, 1 510, 1 378, 1 285, 1 159 cm⁻¹.

5-(3-甲基苯氧基甲基)- α β -丁烯酸内酯(4d): Colorless oil (Oil^[16]); ¹H NMR δ : 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.22~4.16 (m, 1H), 4.15~4.12 (m, 1H), 2.32 (s, 3H); IR (film) ν : 1 763, 1 602, 1 511, 1 286, 1 158 cm⁻¹.

5-(苯氧基甲基)- α β -丁烯酸内酯(4e): Colorless oil (Oil^[20]); ¹H NMR δ : 7.52 (dd, J = 5.8, 1.4 Hz, 1H), 7.35~7.32 (m, 5H), 6.15 (dd, J = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 5.18~5.16 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.74~3.68 (m, 2H); IR (film) ν : 1 760, 1 600, 1 496, 1 205, 1 095 cm⁻¹.

5-(正丁氧基甲基)- α β -丁烯酸内酯(4f): Colorless oil (Oil^[20]); ¹H NMR δ : 7.50 (dd, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 5.13~5.11 (m, 1H), 3.66 (Oct ABX, J_{AB} = 12.4 Hz, J_{AX} = 10.8 Hz, J_{BX} = 6.4 Hz, 1H), 3.55 (Oct ABX, J_{AB} = 12.4 Hz, J_{AX} = 10.8 Hz, J_{BX} = 6.4 Hz, 1H), 3.44~3.40 (m, 2H), 1.51~1.48 (m, 2H), 1.26 (q, J =

7.8 Hz, 2H), δ : 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H); IR (film) ν : 1762, 1601, 1611, 204, 1099 cm^{-1} .

5-(乙氧基甲基)- α , β -丁烯酸内酯(4g): Colorless oil (Oil^[20]); ^1H NMR, δ : 7.54 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), δ : 6.17 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), δ : 5.15 ~ 5.13 (m, 1H), δ : 3.67 ~ 3.63 (m, 2H), δ : 3.56 (q, J = 6.4 Hz, 2H), δ : 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H); IR (film) ν : 1753, 1600, 1612, 1101, 825 cm^{-1} .

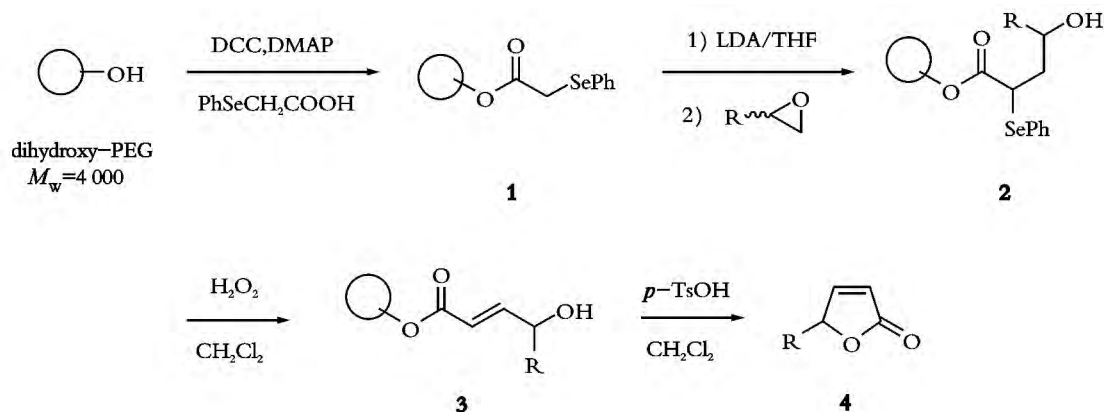
5-乙基- α , β -丁烯酸内酯(4h): Colorless oil (Oil^[8]); ^1H NMR, δ : 7.52 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), δ : 6.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), δ : 5.10 ~ 5.06 (m, 1H), δ : 1.86 ~ 1.72 (m, 2H), δ : 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H); IR (film) ν : 1753, 1375, 1106 cm^{-1} .

5-甲基- α , β -丁烯酸内酯(4i): Colorless oil (Oil^[8]); ^1H NMR, δ : 7.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), δ : 6.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), δ : 5.15 ~ 5.13 (m, 1H), δ : 1.47 (d,

J = 6.8 Hz, 3H); IR (film) ν : 1756, 1601, 1618, 1108, 1075 cm^{-1} .

2 结果与讨论

首先,尝试了聚乙二醇负载苯硒基乙酸酯试剂的制备(见 Scheme 2). 通过比较,选择相对分子质量为 4 000 的二羟基聚乙二醇为载体,以无水二氯甲烷作溶剂,在二环己基碳二亚胺和 4-二甲氨基吡啶的存在下,将 PEG 和苯硒基乙酸在室温下反应,用 FT-IR 跟踪反应,24 h 后反应结束,混合物经过滤、加入冷的乙醚析出白色固体,通过洗涤、干燥后得到聚乙二醇负载的苯硒基乙酸酯试剂(1),通过元素分析求得其功能基含量为 0.46 mmol Se \cdot g⁻¹. 此外,经 ^1H NMR(见图 1)和 IR(见图 2)分析确定了其结构.



Scheme 2 PEG 负载苯硒基乙酸酯试剂参与 5-取代- α , β -丁烯酸内酯的合成路线

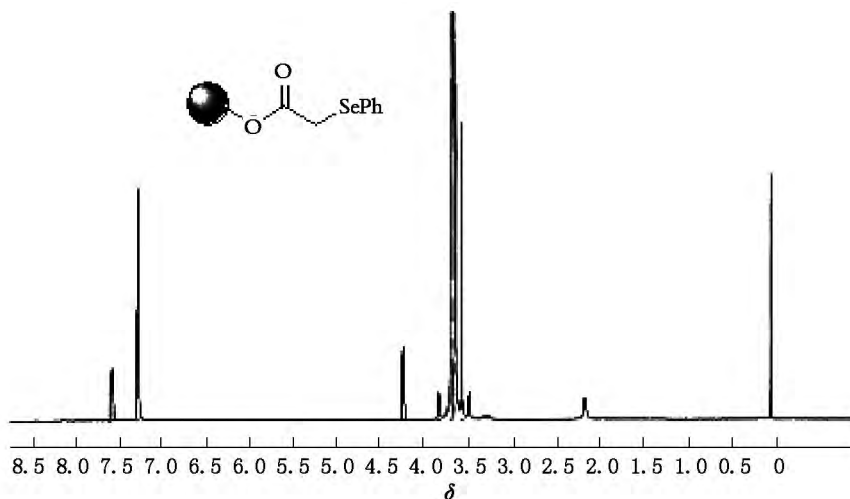


图 1 PEG 负载苯硒基乙酸酯(1)的核磁共振氢谱

其次,选择氧化苯乙烯为反应底物,优化了后续的反应条件.实验中,试剂 1 经 LDA 作用后,与氧化苯乙烯反应得到中间体 2a,无需分离,直接加入质

量分数为 30% 的双氧水,中间体 2a 发生氧化-消除反应得到聚乙二醇负载的中间体 3a,化合物 3a 的核磁共振氢谱(见图 3)分析数据为: ^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 ~ 7.60 (m, 2H), 7.46 ~ 7.41 (m, 3H), 6.37 ~ 6.34 (m, 1H), 5.60 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 4.99 Hz, 2H), PEG- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$, 3.85 ~ 3.43 (m, PEG CH_2), 2.85 (br, OH); 此外, 在 **3a** 的红外光谱中, 在 1732 和 1638 cm^{-1} 处分别出现羰基、碳碳双键的特征吸收峰, 进一步确认了 **3a** 的结构. 同时, 元素分析表明 **3a** 不含硒元素, 表明上述氧化脱硒过程进行得很完全.

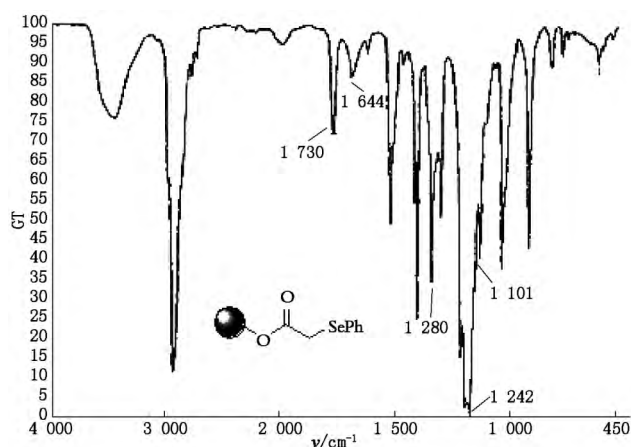


图2 PEG负载苯硒基乙酸酯(**1**)的红外光谱

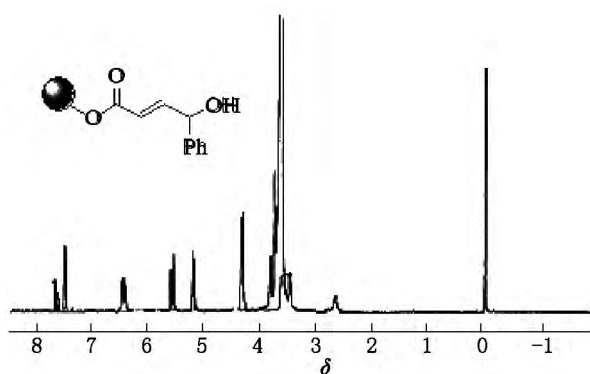


图3 PEG负载中间体**3a**的核磁共振氢谱

最后, 对聚乙二醇负载中间体 **3a** 进行了内酯化反应的探索. 在参考酯交换反应的文献以及优化反应条件的基础上, 采用对甲苯磺酸^[21]作为促进剂, 得到 5-苯基- α, β -不饱和丁内酯(**4a**), 收率为 83%. 核磁共振谱证实了其结构.

在上述基础上, 选择不同的环氧化合物, 制得了一系列 5-取代- α, β -不饱和丁内酯. 从表 1 可知, 目标产物的收率为 80% ~ 86%, 环氧化合物中芳香和脂肪取代基对产物的产率没有明显的影响.

表1 5-取代- α, β -不饱和丁内酯(**4**)的产率

Entry	R	产物	产率/% ^a
1	C_6H_5	4a	83
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$	4b	85
3	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$	4c	85
4	$m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$	4d	84
5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2$	4e	86
6	$n\text{-BuOCH}_2$	4f	80
7	EtOCH_2	4g	82
8	Et	4h	81
9	CH_3	4i	83

^a 分离总产率(基于试剂 **1** 的功能基计算)(0.46 mmol $\text{Se} \cdot \text{g}^{-1}$).

3 结论

研究了聚乙二醇负载苯硒基乙酸酯试剂参与 5-取代- α, β -丁烯酸内酯的液相有机合成的新方法, 该法具有反应操作简单、中间体分离方便、产率高等优点, 对构造含 α, β -丁烯酸内酯单元的天然产物分子库以及在药物筛选中均有潜在的应用.

4 参考文献

- [1] Rao Y S. Recent advances in the chemistry of unsaturated lactones [J]. Chem Rev, 1976, 76(5): 625-694.
- [2] Martin S F. Evolution of the vinylogous Mannich reaction as a key construction for alkaloid synthesis [J]. Acc Chem Res, 2002, 35(10): 895-904.
- [3] Casiraghi G, Zanardi F, Battistini L, et al. Advances in exploring heterocyclic dioxysilane nucleophiles in asymmetric synthesis [J]. Synlett, 2009(10): 1525-1542.
- [4] Casiraghi G, Battistini L, Curti C, et al. The vinylogous aldol and related addition reactions: Ten years of progress [J]. Chem Rev, 2011, 111(5): 3076-3154.
- [5] Ma Shengming, Duan Dehui, Wang Yizhong. Palladium(0)-catalyzed coupling-cyclization reaction of polymer-supported aryl iodides with 1,2-allenyl carboxylic acids. Solid-phase parallel synthesis of butenolides [J]. J Comb Chem, 2002, 4(3): 239-247.
- [6] Ma Shengming, Lu Lianghua, Lu Ping. I^- -catalyzed methyl-oxygen bond cleavage in 2-methoxyfurans. An efficient synthesis of butenolides [J]. J Org Chem, 2005, 70(3): 1063-1065.
- [7] Liu Yuanhong, Song Feijie, Guo Shenghai. Cleavage of a carbon-carbon triple bond via gold-catalyzed cascade cyclization/oxidative cleavage reactions of (*Z*)-enynols with

- molecular oxygen [J]. *J Am Chem Soc* 2006 ,128(35) : 11332-11333.
- [8] Wu Yongwei ,Singh R P ,Deng Li. Asymmetric olefin isomerization of butenolides via proton transfer catalysis by an organic molecule [J]. *J Am Chem Soc* 2011 ,133(32) : 12458-12461.
- [9] Landelle G ,Claraz A ,Oudeyer S ,et al. Water-promoted one-pot vinylogous Mannich-type reaction of trimethylsilyloxyfuran [J]. *Tetrahedron Lett* ,2012 ,53 (19) : 2414-2416.
- [10] Parker A N ,Lock M J ,Hutchison J M. Synthesis of 4-benzyl-3-phenylbutenolide natural products [J]. *Tetrahedron Lett* 2013 ,54(39) : 5322-5324.
- [11] Merrifield R B. Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide [J]. *J Am Chem Soc* ,1963 ,85 (14) : 2149-2154.
- [12] Bayer E ,Mutter M. Biological sciences liquid phase synthesis of peptides [J]. *Nature* ,1972 ,237: 512-513.
- [13] Zhao X Y ,Metz W A ,Sieber F ,et al. Expanding on the purification methodology of polyethylene glycol (PEG) bound molecules: The synthesis of 3 ,5-pyrazolidinediones [J]. *Tetrahedron Lett* ,1998 ,39(46) : 8433-8436.
- [14] 邓伟 ,刘晓玲 ,毛雪春 ,等. 聚乙二醇负载苯磺酸催化 Biginelli 反应合成 3 ,4-二氢嘧啶-2 -酮衍生物的研究 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2015 ,39(1) : 88-93.
- [15] Fujita K ,Watanabe K ,Oishi A ,et al. Preparation of polymer-supported selenocyanates and their application to solid-phase oxyselenenylation-deselenylation [J]. *Synlett* ,1999(11) : 1760-1762.
- [16] Sheng Shouri ,Xu Li ,Zhang Xiaolan ,et al. Solid-phase synthesis of substituted butenolides and butyrolactones using a traceless sulfone linker [J]. *J Comb Chem* 2006 ,8 (6) : 805-807.
- [17] Reich H J ,Chow F ,Shaw S K. Selenium stabilized carbanions. Preparation of alpha-lithio selenides and applications to the synthesis of olefins by reductive elimination of beta-hydroxy selenides and selenoxide syn elimination [J]. *J Am Chem Soc* ,1979 ,101(22) : 6638-6648.
- [18] Liu Z Z ,Chen H C ,Cao S L ,et al. A novel method for synthesis of aryl glycidyl ethers [J]. *Synth Commun* ,1994 ,24 (6) : 833-838.
- [19] Mouzin G ,Cousse H ,Rieu J P ,et al. A convenient one-pot synthesis of glycidyl ethers [J]. *Synthesis* ,1983: 117-119.
- [20] Cardellach J ,Estopa C ,Font J ,et al. Studies on structurally simple α β -butenolides. I: New syntheses of racemic γ -hydroxymethyl- α β -butenolide and derivatives [J]. *Tetrahedron* ,1982 ,38(15) : 2377-2394.
- [21] Park B R ,Kim K H ,Lim J W ,et al. Facile synthesis of γ -alkylenebutenolides from Morita-Baylis-Hillman adducts [J]. *Tetrahedron Lett* 2012 ,53(1) : 36-40.

The Liquid-Phase Organic Synthesis of 5-Substituted- α β -Butenolides Based on Poly(Ethylene Glycol) Supported Phenylselenoacetate Reagent

WU Heyi ,WEI Meihong ,TAO Yanhong ,LIU Xiaoling*

(Institutes of Chemistry and Chemical Engineering ,Jiangxi Normal University ,Nanchang Jiangxi 330022 ,China)

Abstract: Reaction of difunctional poly(ethylene glycol) (PEG) 4 000 with phenylselenoacetic acid in anhydrous dichloromethane in the presence of 1 ,3-dicyclohexylcarbodiimide and 4-dimethylaminopyridine readily gave rise to PEG supported phenylselenoacetate ester ,which was reacted with lithium diisopropylamide followed successively by treatment with epoxide and 30% hydrogen peroxide afforded PEG supported γ -hydroxy- α β -unsaturatecarboxylic acid ester intermediates. Subsequent cleavage from the PEG using p-toluenesulfonic acid in refluxing toluene afford 5-substituted- α β -butenolides with good yields(80% -86%) .

Key words: PEG supported phenylselenoacetate ester; 5-substituted- α β -butenolides; liquid-phase organic synthesis

(责任编辑: 刘显亮)