N-(末端三甲基硅苄基甘氨酸肽链)-2,3-萘二甲酰亚胺的光诱导单电子转移成环反应

金英学 王家昌 岳群峰 曲凤玉 魏树权 谭广慧*

(哈尔滨师范大学化学化工学院 哈尔滨 150025)

摘要 以苄基甘氨酸为起始物合成了新型分子内给受电子体系 *N*-(末端三甲基硅苄基甘氨酸肽链)-2,3-萘酰亚胺(**1**). **1** 在 MeOH-30% H₂O 中发生光诱导单电子转移反应, 以很高的区域选择性生成新型环苄基甘氨酸肽化合物 **2**. 所有新化合物均经 MS 和 NMR 确定结构.

关键词 光诱导; 单电子转移; 2,3-萘二甲酰亚胺; 苄基甘氨酸肽链; 环肽

Photoinduced Single Electron Transfer Cyclization Reaction of *N*-(Amidosilane terminated polybenzylglycine peptide chain)-2,3-naphthalimide

Jin, Yingxue Wang, Jiachang Yue, Qunfeng Qu, Fengyu
Wei, Shuquan Tan, Guanghui*

(College of Chemistry & Engineering, Harbin Normal University, Harbin 150025)

Abstract Benzylglycine was used as starting material for the synthesis of novel intramolecular electron donor-accepter system *N*-(amidosilane terminated polybenzylglycine peptide chain)-2,3-naphthalimide (**1**). **1** could undergo a photoinduced single electron transfer cyclization reaction in MeOH-30% H₂O solvent to provide novel cyclopolyglypeptides **2** in high regioselectivity. The structures of all the new compounds were characterized by MS and NMR techniques.

Keywords photoinduced; single electron transfer; 2,3-naphthalimide; benzylglycine peptide chain; cyclopeptide

肽具有重要的生理药理活性, 在药学领域有广泛的应用^[1], 特别是环肽的特殊结构使其在药物^[2]、纳米材料^[3]、生物离子通道^[4]、超分子自组装^[5]等领域越来越受到重视. 环肽由于两个端基得到保护, 增强了抗酶降解能力, 提高了生物利用度. 同时, 因为环肽构象限定, 能更好地与受体结合, 所以增强了生物活性^[2]. 环肽广泛分布在植物、海洋生物、微生物和少部分动物体中, 但含量极少, 而且分离困难. 因此环肽的合成成为肽化学领域当前要解决的重要问题.

羰基化合物如醛、酮、酰胺等光致激发态与带有给电子基团的基态分子间很容易发生电子转移反应^[6]. 激发态的羰基化合物与基态分子间形成激发态复合物. 当

激发态为受体时, 电子给体基态分子 HOMO 轨道上的一个电子转移(single electron transfer 简称 SET)到受体羰基化合物的 LUMO 轨道上, 生成自由基离子对, 进一步反应生成羰基化合物的光还原产物^[7]. 这种基态和激发态之间的电子转移也可以发生在分子内, 生成环状化合物^[8~11]. 利用分子内电子转移反应已经合成了很多环化物. 例如, 以酰亚胺为受体, 以末端带离去基团(SiMe₃, SnBu₃, COOH)的醚链为给体构成的分子内给受电子体系, 在极性溶剂中光照发生分子内单电子转移反应, 以很高的产率和区域选择性得到各种类型的环化物(Eq. 1)^[12].

* E-mail: yenghak@hrbnu.edu.cn

Received November 9, 2011; revised December 9, 2011; published online 9, 2012.

Project supported by the National Natural Sciences Foundation of China (Nos. 20972036, 21171045), the Natural Sciences Foundation of Heilongjiang Province (No. B200913), and the Program for Scientific Technological Innovation Team Construction in Universities of Heilongjiang Province (No. 211TD010).

国家自然科学基金(No. 20972036)、国家自然科学基金(No. 21171045)、黑龙江省自然科学基金(No. B200913)和黑龙江省高校科技创新团队建设计划项目(No. 2011TD010).

Scheme 1

本研究在以往研究的基础^[13~15]上设计了新颖的以 2,3-萘二甲酰亚胺为电子受体, 以末端三甲基硅基甘氨酸肽链为电子给体的分子内给-受电子体系 **1**, **1** 在混合溶剂 MeOH-30% H₂O (*V/V*) 中进行光反应得到了新型 萘吡洛酮并环苄基甘氨酸肽 **2** (Eq. 2).

1 实验部分

1.1 实验仪器和试剂

Varian-300 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); Hitachi VG-7070 型质谱仪; 450 W 中压汞灯(美国 ACE GLASS 公司), Pyrex 过滤管(美国 ACE GLASS 公司). 2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)、甘氨酸、苄基甘氨酸购自美国 Aldrich 公司, 化合物 **3a~3d** 按文献^[15]的方法制备, 其它试剂和溶剂购自中国国药(沈阳)集团公司; 所有反应均在氮气保护下进行.

1.2 *N*-Boc-*N'*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸肽链(**4a~4d**)的制备

将 15 mmol *N*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸肽(**3**)和 15 mmol *N*-Boc 苄基甘氨酸溶于 50 mL 二氯甲烷中, 加入 18 mmol EEDQ, 室温搅拌 72 h. 反应结束后, 加入 30 mL 水和 30 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 干燥、浓缩, 残余物用硅胶柱层析分离[洗脱液 *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=4:3]分别得到 **4a~4d**.

N-Boc-*N'*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸酰胺(**4a**): 无色粘稠状, 产率 88%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.03 (s, 9H, SiMe₃), 1.41 (s, 9H, *t*-Bu), 2.89 (s, 2H,

CH₂SiMe₃), 3.91 (s, 2H, CH₂CO), 4.83 (s, 2H, CH₂Ph), 5.51 (s, 1H, NH), 7.15~7.38 (m, 5H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : -1.3, 28.3, 38.8, 49.1, 51.3, 80.3, 126.3, 127.4, 128.4, 136.8, 156.5, 168.2; MS (FAB) *m/z* (%): 351.3 (*M*⁺+1).

N-Boc-*N'*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸二肽(**4b**): 淡黄色粘稠状, 产率 92%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.03 (s, 9H, SiMe₃), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu), 2.87 (s, 2H, CH₂SiMe₃), 3.83~4.04 (m, 4H, NCH₂CO), 4.67~4.84 (m, 4H, CH₂Ph), 5.51 (s, 1H, NH), 6.85~7.41 (m, 10H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : -1.3, 28.3, 38.9, 46.8, 47.2, 51.0, 52.8, 80.2, 126.4, 127.2, 127.7, 128.4, 128.5, 128.9, 136.2, 137.9; 155.9, 167.0, 168.9; MS (FAB) *m/z* (%): 498.4 (*M*⁺+1).

N-Boc-*N'*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸三肽(**4c**): 淡黄色粘稠状, 产率 86%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.03 (s, 9H, SiMe₃), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu), 2.86 (s, 2H, CH₂SiMe₃), 3.66~4.21 (m, 6H, NCH₂CO), 4.35~4.73 (m, 6H, CH₂Ph), 5.53 (s, 1H, NH), 6.91~7.39 (m, 15H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : -1.3, 28.3, 38.5, 38.6, 45.8, 47.3, 51.3, 51.8, 52.2, 80.2, 123.4, 125.9, 126.3, 126.4, 126.5, 127.1, 127.3, 128.5, 128.7, 128.9, 135.7, 136.7, 155.9, 167.0, 169.1, 169.6; MS (FAB) *m/z* (%): 646 (*M*⁺+2).

N-Boc-*N'*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸四肽(**4d**): 淡黄色粘稠状, 产率 73%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0.05 (s, 9H, SiMe₃), 1.47 (s, 2H, *t*-Bu), 2.86 (s, 2H, CH₂SiMe₃), 3.67~4.32 (m, 8H, NCH₂CO), 4.33~4.76 (m, 8H, CH₂Ph), 5.52 (s, 1H, NH), 6.95~7.40 (m, 20H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : -1.3, 28.3, 38.6, 38.8, 40.2, 45.9, 47.3, 51.3, 51.8, 52.2, 52.4, 80.2, 125.2, 125.6, 125.9, 126.3, 126.5, 126.9, 127.0, 127.1, 127.3, 128.1, 128.5, 128.9, 135.7, 135.8, 136.3, 136.7, 155.8, 167.0, 169.1, 169.3, 169.6; MS (FAB) *m/z* (%): 793.2 (*M*⁺+1).

1.3 *N*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸肽链(**5a~5d**)的制备

将 10 mmol *N*-Boc-*N'*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸肽链(**4**)分别溶于 10 mL 二氯甲烷中, 置于冰水浴中, 滴加 5 mL 的三氟乙酸, 室温搅拌 12 h, 滴入饱和碳酸钠溶液至 pH=8, 加入 10 mL 水和 30 mL 二氯甲烷, 分出有机层, 用 15 mL 饱和氯化钠溶液洗涤 1 次, 干燥有机层, 过滤浓缩分别得淡黄色粘稠状末端 *N*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸酰胺(**5a**) (产率 93%), *N*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸二肽(**5b**) (产率 85%), *N*-(三甲

基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸三肽(**5c**) (产率 68%), *N*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸四肽(**5d**) (产率 60%). 不用纯化直接用于下一步反应.

1.4 *N*-(末端三甲基硅苄基甘氨酸肽链)-2,3-萘二甲酰亚胺(**1a**~**1d**)的制备

将末端三甲基硅肽链 **5** (10.0 mmol)溶于干燥的二氯甲烷中, 加入三乙胺(1.56 mL, 30.0 mmol), 边搅拌边加入 2,3-萘二甲酸酐(1.98 g, 10.0 mmol), 室温搅拌 5 h, 除去二氯甲烷, 残余物用硅胶柱层析[洗脱液: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=2:1]分离得纯产物 **1a**~**1d**.

N-(末端三甲基硅苄基甘氨酸二肽)-2,3-萘二甲酰亚胺(**1a**): 淡黄色粘稠状, 产率 80%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : -0.03 (s, 9H, SiMe_3), 2.91 (s, 2H, CH_2SiMe_3), 4.45 (s, 2H, NCH_2CO), 4.60 (s, 2H, CH_2Ph), 7.12~8.04 (m, 11H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 38.9, 39.5, 52.6, 122.5, 123.3, 123.8, 126.4, 127.4, 127.8, 128.3, 128.5, 129.0, 129.1, 129.3, 132.2, 133.8, 135.5, 164.5, 167.8; MS (FAB) m/z (%): 431.2 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(末端三甲基硅苄基甘氨酸三肽)-2,3-萘二甲酰亚胺(**1b**): 淡黄色粘稠状, 产率 63%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : -0.02 (s, 9H, SiMe_3), 2.82 (s, 2H, CH_2SiMe_3), 4.17 (s, 2H, CH_2CO), 4.43 (s, 2H, CH_2CO), 4.62 (s, 2H, CH_2Ph), 4.81 (s, 2H, CH_2Ph), 7.04~8.04 (m, 16H, ArH); ^{13}C NMR (DMSO) δ : -1.6, 39.1, 46.2, 50.5, 51.3, 52.9, 123.5, 123.7, 126.4, 127.4, 127.6, 128.0, 128.6, 128.7, 129.1, 129.3, 132.1, 133.8, 134.7, 166.4, 167.8, 175.5; MS (FAB) m/z (%): 579 ($\text{M}^+ + 1$).

N-(末端三甲基硅苄基甘氨酸三肽)-2,3-萘二甲酰亚胺(**1c**): 淡黄色粘稠状, 产率 59%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : -0.02 (s, 9H, SiMe_3), 2.82 (s, 2H, CH_2SiMe_3), 3.91 [s, 2H, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{SiMe}_3$], 4.03~4.83 (m, 10H, 5 CH_2), 7.08~7.87 (m, 21H, ArH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : -1.6, 39.1, 45.8, 46.2, 50.7, 51.4, 51.7, 53.1, 123.1, 123.2, 124.1, 126.2, 126.7, 127.3, 127.6, 128.0, 128.1, 128.7, 129.1, 129.2, 129.7, 132.1, 133.9, 134.3, 135.6, 166.4, 166.6, 168.9, 175.4; MS (FAB) m/z (%): 748 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 725 (M^+).

N-(末端三甲基硅苄基甘氨酸四肽)-2,3-萘二甲酰亚胺(**1d**): 淡黄色粘稠状, 产率 45%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : -0.02 (s, 9H, SiMe_3), 2.82 (s, 2H, CH_2SiMe_3), 3.91 [s, 2H, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{SiMe}_3$], 4.03~4.83 (m, 14H, 7 CH_2), 7.08~7.87 (m, 26H, ArH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : -1.6, 37.3, 38.9, 39.1, 45.8, 46.1, 50.6, 51.6, 51.8, 53.1, 123.1, 123.2, 124.1, 124.2, 126.2, 126.5, 126.7, 127.3, 127.6, 128.0, 128.1, 128.6, 128.7, 129.1,

129.2, 129.7, 132.1, 133.3, 133.9, 134.3, 135.6, 166.5, 166.8, 168.9, 169.1, 175.3; MS (FAB) m/z (%): 895.4 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 872.6 (M^+).

1.5 *N*-(末端三甲基硅苄基甘氨酸肽链)-2,3-萘二甲酰亚胺(**1a**~**1d**)的光反应

将化合物 **1a**~**1d** 按表 1 所示的量分别溶于 MeOH-30% H_2O 中, 通入氮气流 30 min 以除去溶液中的空气, 在保持氮气流条件下用中压汞灯照射, 用薄层析追踪反应, 待反应物 90%完成转化时终止反应, 记录反应时间. 反应液浓缩致干, 残余物硅胶柱层析分离[洗脱液: *V*(乙酸乙酯): *V*(正己烷)=2:1]分别得到萘吡咯酮并环苄基甘氨酸二肽 **2a**, **2b**, **2c**, **2d**.

萘并吡咯酮并环苄基甘氨酸二肽(**2a**): 无色粘稠状, 产率 46%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.22 [d, $J=12.5$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2$], 3.78 [d, $J=12.5$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2$], 3.80 (d, $J=18.3$ Hz, 1H, NCH_2CO), 4.53 (d, $J=18.3$ Hz, 1H, NCH_2CO), 4.61 (d, $J=15.0$, 1H, CH_2Ph), 4.72 (d, $J=15.0$, 1H, CH_2Ph), 7.19~8.02 (m, 11H, ArH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 40.8, 50.3, 54.2, 83.5, 121.8, 122.2, 123.6, 126.1, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 130.7, 131.6, 132.5, 134.1, 136.3, 145.2, 164.0, 165.2; MS (FAB) m/z (%): 358.2 (M^+). HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 358.1317, found 358.1324.

萘并吡咯酮并环苄基甘氨酸三肽(**2b**): 无色粘稠状, 产率 63%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.53 [d, $J=5.8$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2$], 3.21 [d, $J=6.5$ Hz, 1H, $\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CO}$], 3.66 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.81 [d, $J=6.3$ Hz, 2H, $\text{PhCH}_2\text{NCH}_2\text{C}(\text{OH})$], 4.30 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, NCH_2CO), 4.40 [d, $J=5.8$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2$], 4.41 (d, $J=6.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.76 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.82 [d, $J=6.5$ Hz, 1H, $\text{N}(\text{Bn})\text{CH}_2\text{CO}$], 5.15 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, NCH_2CO), 6.68~7.81 (m, 16H, ArH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 43.1, 47.7, 50.4, 89.5, 121.8, 122.8, 122.9, 123.2, 126.5, 127.1, 127.3, 127.7, 127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 130.3, 130.7, 135.1, 137.2, 137.3, 147.3, 168.8, 169.7, 170.9; MS (FAB) m/z (%): 529 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 505.6 (M^+). HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$) 528.1899, found 528.1881.

萘并吡咯酮并环苄基甘氨酸四肽(**2c**): 无色粘稠状, 产率 49%. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.98 [d, $J=17.6$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2$], 3.12 [d, $J=16.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{Bn})$], 3.13 [d, $J=17.6$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2$], 3.37 [d, $J=14.3$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$], 3.98 (d, $J=18.0$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.05 (d, $J=16.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CON}(\text{Bn})$), 4.37 (d, $J=17.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.75 (d, $J=18.0$ Hz, 1H,

CH₂Ph), 4.76 (s, 1H, OH), 5.20 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, NCH₂CO), 5.28 (d, $J=20.0$ Hz, 1H, NCH₂CO), 6.40 (d, $J=5.4$ Hz, 2H, ArH), 6.96~7.63 (m, 17H, ArH), 7.83, 7.91 (2d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.90 (s, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 39.9, 45.8, 48.1, 48.1, 48.5, 49.9, 51.0, 89.8, 120.7, 122.4, 123.6, 123.9, 125.9, 126.4, 126.6, 127.7, 127.9, 128.3, 128.6, 128.9, 129.1, 129.3, 129.4, 133.1, 133.3, 135.1, 135.5, 136.0, 141.4, 147.2, 166.2, 167.0, 169.1, 169.7; MS (FAB) m/z (%): 660.2 (M⁺+Li). HRMS (FAB) calcd for C₄₀H₃₆N₄O₅ 652.2686, found 652.2674.

羧基吡咯酮并环苄基甘氨酸五肽(**2d**): 无色粘稠状, 产率 57%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3.32 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, CH₂CO), 3.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, CH₂CO), 3.63 (d, $J=5.8$ Hz, 1H, CH₂CO), 3.70 (d, $J=5.8$ Hz, 1H, CH₂CO), 3.72 (d, $J=5.8$ Hz, 1H, CH₂CO), 3.80 (d, $J=5.8$ Hz, 1H, CH₂CO), 4.02 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.27 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.53 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.74 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.77 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.81 (d, $J=5.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 5.27 (s, 1H, OH), 5.31 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, CH₂Ph), 5.36 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, PhH), 5.37 (d, $J=6.5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 5.37 (d, $J=5.6$ Hz, 1H, NCH₂CO), 6.98~7.75 (m, 22H, ArH), 7.83, 7.91 (2d, $J=7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.90 (s, 1H, ArH), 8.24 (s, 1H, ArH); ¹³C NMR (INOVA-500, CDCl₃) δ : 41.9, 47.3, 47.5, 49.2, 49.6, 50.1, 51.2, 52.2, 52.8, 89.8, 120.7, 121.8, 122.1, 123.4, 123.8, 123.9, 123.9, 125.8, 126.6, 127.6, 127.7, 127.8, 128.3, 128.8, 129.1, 129.5, 129.6, 129.3, 129.9, 133.3, 133.9, 134.5, 135.1, 136.5, 141.4, 147.0, 167.5, 167.2, 168.4, 169.9, 171.3; MS (FAB) m/z : 932.2 (M⁺+Cs). HRMS (FAB) calcd for C₄₉H₄₅N₅O₆Cs (M⁺+Cs) 932.2424, found 932.2431.

2 结果与讨论

2.1 光反应物的合成

按文献[15]的方法, 以苄基甘氨酸为起始物合成末端三甲基硅甲基苄基甘氨酸肽链(**3a~3d**). **3a~3d** 分别与 *N*-Boc-甘氨酸缩合得到 *N*-Boc-*N'*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸肽链(**4a~4d**). **4a~4d** 在二氯甲烷溶剂中用三氟乙酸酸化得到末端 *N*-(三甲基硅甲基)苄基-苄基甘氨酸肽链(**5a~5d**). **5a~5d** 分别与 2,3-萘二甲酸酐反应得到光反应物 *N*-(末端三甲基硅甲基甘氨酸肽链)-2,3-萘二甲酰亚胺(**1a~1d**).

Scheme 1

2.2 化合物 1a~1d 的光反应

酰亚胺光致激发态作为电子受体, 与氢给体能发生氢提取反应, 如果此反应发生在分子内, 称为 Norrish II 型反应(Scheme 2)^[10]. 而与带孤电子对的杂原子电子给体发生单电子转移反应(SET)^[12~15]. SET 反应发生在分子内时, 生成发色团羰基的负离子自由基和杂原子正离子自由基. 杂原子正离子自由基的末端 α -碳上的离去基团(H, SiMe₃, COOH)带正电荷离去形成 α -碳负离子, 这个碳负离子与杂原子正离子自由基电子重排得到分子内双端位自由基中间体(Scheme 2). Norrish II 反应和 SET 反应是一对竞争反应. 研究表明, *N*-(醚链、硫醚链、硅烷基链、肽链)邻苯二甲酰亚胺或马来酰亚胺等的光致激发态发生 SET 反应速度远远大于氢提取反应速度^[16], 以很高的区域选择性生成分子内双端位自由基. 激光光解反应表明, 在极性溶剂如甲醇、乙醇、水中发生 SET 反应时, 由于溶剂的溶剂化效应辅助作用, 使离子自由基脱离去基团(三甲基硅、脱三丁基锡、脱羧)速度大大加快, 抑制了脱质子反应的发生, 反应速度和区域选择性进一步提高^[17,18].

光反应物 **1** 在 MeOH-30% H₂O 中溶解度较好, 而且溶剂 MeOH-30% H₂O 对三甲基硅烷基的离去辅助作用较强^[19~21], 因此选择混合溶剂 MeOH-30% H₂O 为光反应溶剂进行光反应. 每隔 20 min TLC 观察反应, 2 h 后

Scheme 2

大约 90% 的反应物转化时终止反应. 浓缩反应液, 剩余物用硅胶柱层析[洗脱液 $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{正己烷})=2:1$]分离提纯, 得萘吡咯酮并环苄基甘氨酸肽 **2a~2d**(表 1).

表 1 化合物 **1a~1d** 的光反应Table 1 Photoreactions of compounds **1a~1d**

Compd.	Product (yield/%)
1a	2a (46)
1b	2b (63)
1c	2c (49)
1d	2d (57)

经 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, MS 等数据确定 **2a~2d** 的结构如 Eq. 2 所示. 化合物 **1** 的光反应历程如 Scheme 3 所示. 电子转移过程要求前线轨道发生重叠, 所以激发态发色基团和基态给电子原子之间距离要小于 1 nm. 因此, 分子内 SET 优先在发色团和最近的给电子体之间发生^[12], 生成分子内双离子自由基 **6**, 在肽链上电子沿化学键单电子转移(ISET)形成离子自由基中间体 **6~8** 共振混合体. 每个离子自由基中间体即可能发生脱质子氢反应, 也可能发生脱三甲基硅反应. 分析 **1a~1d** 光反应最终结果, 只得到了脱三甲基硅环化产物 **2**, 并没有生成脱质子氢反应产物 **11**. 这是因为 C—Si 键能(318 kJ/mol)比 C—H 键能(411 kJ/mol)小得多, 加之溶剂化辅助作用使脱三甲基硅过程更容易发生, 所以以绝对优势区域选择性地生成分子内双端位自由基 **9**, 端位自由基偶合成环得到 **2a~2d**, 见 Scheme 5.

综上所述, 以 2,3-萘二甲酰亚胺为电子受体, 以末端三甲基硅甲基苄基甘氨酸肽链为电子给体的新型分子内给-受电子体系在混合溶剂 MeOH-30% H_2O 中受光照射, 发生分子内光诱导单电子转移成环反应, 以较好的产率和很高的区域选择性生成萘并吡咯酮并环甘氨酸肽化合物. 据此, 能够预测利用光诱导 SET 反应可以设计合成含有不同氨基酸残基的萘吡咯酮并环肽化合物.

Scheme 3

References

- [1] Sewald, N.; Jakubkle, H. D. *Peptides: Chemistry and Biology*, Trans.: Liu, K.-L.; He, J.-L., Science Press, Beijing, **2005**, p. 45 (in

Chinese).

(Sewald, N.; Jakubkle, H. D. 肽: 化学与生物学, 刘克良, 何军林译, 科学出版社, 北京, **2005**, p. 45.)

- [2] Glannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl* **1993**, 32, 1244.

- [3] Lawtenced, S.; Jiang, T. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229.
- [4] Ranganathan, D.; Hardas, V.; Madhuasudanan, K. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1105.
- [5] Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Trans. Shen, X.-H., Beijing University Press, Beijing, **2002**, p. 243 (in Chinese).
(Lehn, J.-M. 超分子化学——概念和展望, 沈兴海译, 北京大学出版社, 北京, **2002**, p. 243.)
- [6] Jiang, Y. S.; Li, T. J. *Photochemistry*, Chemical Industry Press, Beijing, **2006**, p. 56 (in Chinese).
(姜月顺, 李铁津, 光化学, 化学工业出版社, 北京, **2006**, p. 56.)
- [7] Yashida, J.; Maekawa, T.; Murata, T.; Matsunaya, S.; Ise, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1962.
- [8] Ohga, K.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 617.
- [9] Coyle, J. D.; Newport, G. L.; Harriman, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 133.
- [10] Kanoka, Y.; Migita, Y.; Koyama, K.; Sato, Y.; Nakai, H.; Mizoguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1193.
- [11] Kanoka, Y.; Koyama, K.; Flippen, J. L.; Karle, I. L.; Witkop, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4719.
- [12] Yoon, U. C.; Mariano, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 523.
- [13] Yoon, U. C.; Jin, Y. X.; Oh, S. W.; Cho, D. W.; Park, K. H.; Mariano, P. S. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2002**, *150*, 77.
- [14] Yoon, U. C.; Jin, Y. X.; Oh, S. W.; Park, C. H.; Park, J. H.; Campana, C. F.; Cai, X. L.; Duesler, E. N.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10664.
- [15] Jin, Y.-X.; Tan, G.-H.; Zhao, J.-M.; Zhang, P.; Wang, B.-N.; Zheng, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 860 (in Chinese).
(金英学, 谭广慧, 赵俊明, 张鹏, 王丙南, 郑鹏, 有机化学, **2010**, *30*, 860.)
- [16] Coyle, J. D. In *Synthetic Organic Photochemistry*, Ed.: Horspool, W. M., Plenum Press, New York, **1984**, p. 259.
- [17] Zhang, X. M.; Yeh, S. P.; Hong, S.; Freccero, M.; Albini, A.; Falvey, D. E.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4211.
- [18] Su, Z.; Falvey, D. E.; Yoon, U. C.; Oh, S. W.; Mariano, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10676.
- [19] Jin, Y.-X.; Tan, G.-H.; Wang, T.-C.; Wei, S.-Q.; Wang, J.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 595 (in Chinese).
(金英学, 谭广慧, 王天赤, 魏树权, 王进军, 有机化学, **2010**, *30*, 595.)
- [20] Liu, Y.; Tan, G. H.; Wei, S.-P.; Qu, F.-Y.; Wang, J.-J.; Wang, T.-C.; Yue, Q.-F.; Jin, Y.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 480 (in Chinese).
(刘岩, 谭广慧, 魏树权, 曲凤玉, 王进军, 王天赤, 岳群峰, 金英学, 有机化学, **2011**, *31*, 480.)
- [21] Huang, Y.-H.; Zhang, X.-Y.; Tan, G.-H.; Liu, Y.; Wei, S.-Q.; Qu, F.-Y.; Yue, Q.-F.; Jin, Y.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 490 (in Chinese).
(黄益慧, 张晓媛, 谭广慧, 刘岩, 魏树权, 曲凤玉, 岳群峰, 金英学, 有机化学, **2011**, *31*, 490.)
- [22] Jin, Y.-X.; Yuan, W.; Qu, F.-Y.; Yoo, U. C.; Wei, S.-Q.; Yue, Q.-F.; Tan, G.-H. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 407 (in Chinese).
(金英学, 苑望, 曲凤玉, Yoo Ungcan, 魏树权, 岳群峰, 谭广慧, 化学学报, **2011**, *69*, 407.)

(Li, L.; Fan, Y.)