氧气氧化 2,6-二-(三甲基硅基)吡喃为 6-三甲基硅基- α -吡喃酮周德军^{*a,b} Matsuya Yuji^b^(a) 河南理工大学物理化学学院 焦作 454000^(b) 富山大学药学部 日本富山 930-0194

摘要 开发出一种合成 6-三甲基硅基 α -吡喃酮的有效方法. 在无溶剂无任何催化剂的氧气气氛中, 室温条件下温和地将 2,6-二-(三甲基硅基)吡喃通过氧化反应转化成 6-三甲基硅基 α -吡喃酮, 并且给出了该反应可能的机理.

关键词 6-三甲基硅基 α -吡喃酮; 氧化反应; 机理

Synthesis of 6-Trimethylsilyl- α -pyrone from 2,6-Bis(trimethylsilyl)-pyran via Mild Aerobic OxidationZhou, Dejun^{*a,b} Yuji, Matsuya^b^(a) School of Physics and Chemistry, Henan Polytechnic University, Jiaozuo 454000, China^(b) Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

Abstract In this study, an effective and mild method for the synthesis of 6-trimethylsilyl- α -pyrone was successfully developed. 6-Trimethylsilyl- α -pyrone, a very important intermediate in organic synthesis, was mildly synthesized from pyrane derivative via an aerobic oxidation at room temperature, without any solvents and catalysts. Furthermore, the possible mechanism of the reaction was proposed.

Keywords 6-trimethylsilyl- α -pyrone; oxidation; mechanism

α -吡喃酮的结构广泛存在于天然产物、工业材料、农业及医药化合物中^[1~4], 同时在有机合成中也扮演着很重要的角色^[5~7]. α -吡喃酮既含有内酯官能团又含有共轭双键官能团, 所以它的反应可用性较广泛, 尤其在 Diels-Alder 反应中, 它既可以作为共轭二烯参加反应又可以作为亲二烯参加反应^[8~11]. α -吡喃酮已经成为有机合成中常用的重要中间体. 有效地合成含有各种取代基的 α -吡喃酮也被很多化学家所关注, 其中较经典的合成方法是 Perkin 反应^[12]和 Pechmann 反应^[13], 也有化学家们通过金属催化偶联反应来合成各种取代基的 α -吡喃酮^[14~17]. 6-硅基- α -吡喃酮的衍生物同样在有机合成中发挥着其他化合物不可取代的作用^[18~20], 但是 6-硅基- α -吡喃酮目前还没有有效合成方法的相关报道. 在这里, 我们将介绍一种新型温和有效合成 6-三甲基硅基- α -吡喃酮(**5**)的方法.

Reagents and conditions: (a) *n*-BuLi, 1,3-dibromopropane, THF, 0 °C ~ r.t., 90.5%; (b) HgO, BF₃·OEt₂, celite, THF-H₂O, r.t., **4** (52.5%) and **3** (39.9%); (c) PTSA, THF, 75.8%; (d) CH₂Cl₂, r.t. 16 h, 20%; (e) discussion in Table 1.

Scheme 1

* E-mail: zhoujdj@hpu.edu.cn, zej4060@hotmail.com

Received September 19, 2012; revised October 24, 2012; published online November 15, 2012.

Project supported by the Doctoral Fund of Henan Polytechnic University (No. 648536).

河南理工大学博士启动基金(No. 648536)资助项目.

1 结果与讨论

1.1 实验讨论

2000 年^[21]首次出现关于合成 6-三甲基硅基- α -吡喃酮的文献报道, 但收率只有 10%~15%. 我们设计通过 Scheme 1 所示的合成路线制备 6-三甲基硅基 α -吡喃酮. 以已知化合物二噻烷 **1**^[22]为原料, 在正丁基锂的作用下形成二噻烷碳负离子, 再与 1,3-二溴丙烷反应生成化合物二(二噻烷) **2**, 接着用汞试剂脱去噻烷得到二酮 **3** 和吡喃 **4**, 将化合物 **3** 在 PTSA 存在的 THF 溶液中回流也可以转化成吡喃 **4**, 最后经过多次实验确定了氧气氧化合成 6-三甲基硅基- α -吡喃酮(**5**)的最佳方法(表 1).

表 1 由 **4** 合成 **5** 在不同条件下对产率的影响

Table 1 Influence of reaction conditions on the yield for synthesis of **5** from **4**

Entry	Solvent	Additive	Temperature	Time	Yield
1	AcOEt	—	r.t.	3 d	No reaction
2	CH ₂ Cl ₂	—	r.t.	16 h	5 (12%), 3 (20%)
3	CH ₂ Cl ₂	PTSA	r.t.	17 h	5 (25%), 3 (16%)
4	CH ₂ Cl ₂	PTSA	Reflux	16 h	5 (25%), 3 (44%)
5	—	—	r.t.	7 d	35%
6	—	(Dark)	r.t.	7 d	27%
7	—	—	r.t.	30 d	70%
8	—	O ₂	r.t.	40 h	68%
9	—	Ar	r.t.	7 d	0

按照文献[21], 将化合物 **4** 溶于乙酸乙酯中室温静置 3 d, 但未发现反应(表 1, Entry 1). 用二氯甲烷作溶剂, 室温放置 16 h 后发现化合物 **5** 生成, 但收率只有 12%, 同时得到 20% 的化合物 **3** (表 1, Entry 2). 虽然加入催化量的对甲苯磺酸(PTSA)后, 收率达到 25%, 仍然有副产物 **3** 残留(表 1, Entry 3). 在回流条件下, 产率没有提高反而得到 44% 的二酮 **3** (表 1, Entry 4). 无溶剂放置于室温中大约一周, 发现化合物 **4** 正慢慢地转变为化合物 **5**, 得到 35% 的化合物 **5** 和 50% 的原料 **4** (表 1, Entry 5). 为了研究该反应的机理解释, 将反应置于常温暗室

中, 反应结果没有明显变化(表 1, Entry 6). 当放置 30 d 后, 化合物 **5** 的收率已达到 70% 原料 **4** 只剩下 5% (表 1, Entry 7). 如果将反应器中存入氧气后放置于室温中 40 h 后, 原来无色油状原料变成了墨绿色油状物, TLC 确认原料消失, 收率为 68% (表 1, Entry 8). 如果反应用氩气保护, 放置一周后, 没有发生反应(表 1, Entry 9).

1.2 机理解释

根据表 1 中的实验结果分析, 该反应是通过氧气氧化反应而不是光照自由基反应. 首先, 2,6-二-(三甲基硅基)吡喃(**4**)被氧气氧化失去一个电子形成碳正自由基中间体 **A**, 同时得到一个过氧负离子. 过氧负离子与中间体 **A** 反应形成过氧中间体 **B**. 分子内质子迁移得到中间体过氧化合物 **C**. 该化合物不稳定, 分子内四元环转移失去一分子 TMSOH, 得到 6-三甲基硅基- α -吡喃酮(**5**). 另外说明, 如果反应中有少量水分的话, 容易发生开环反应生成化合物 **3** (Scheme 2).

2 结论

以容易得到的化合物二噻烷为原料, 经过三步反应可以顺利得到 6-三甲基硅基- α -吡喃酮(**5**). 其中在关键的最后一步氧化反应中, 本文进行了较详细的讨论. 最终确定在无溶剂和催化剂的氧气气氛中室温下, 可温和地将 2,6-二-(三甲基硅基)吡喃(**4**)转变成 6-三甲基硅基- α -吡喃酮(**5**), 收率可达到 68%, 并且提出了可能的机理解释.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Perkin-Elmer 1600 型 (FT-IR) 红外光谱仪 (日本 JASCO 公司); 氢谱和碳谱分别用 Varian Gemini 300 核磁共振仪; 40~50 μ m 60N 硅胶; Merck Kiesel Gel 60 F254 薄层色谱. 无水 CH₂Cl₂, MeOH, 苯, 甲苯和乙醚均由实验室蒸馏所制; 其它试剂和药品全部从市场直接购买.

Scheme 2

3.2 实验方法

3.2.1 化合物 2 的制备

向搅拌中的二噻烷 **1** (5.4 g, 28.1 mmol) 的 THF (40 mL) 溶液中, 在 0 °C 条件下, 滴加 *n*-BuLi (1.6 mol·L⁻¹ in hexane) (17.6 mL, 28.1 mmol), 在 0 °C 条件下搅拌 30 min 后, 再在室温下搅拌 1 h. 将反应混合液再次冷却到 0 °C, 向反应混合液中滴加 1,3-二溴丙烷 (1.43 mL, 14.1 mmol) 的四氢呋喃 (THF) (10 mL) 溶液, 然后在室温下, 搅拌 1 h. 向反应混合液中加入 H₂O (20 mL), 用乙醚 (30 mL) 萃取 3 次, 合并萃取液, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤浓缩得到黄色固体, 经色谱层析柱纯化 [*V*(正己烷) : *V*(乙酸乙酯) = 200 : 1 ~ 150 : 1] 得到白色固体 **2** (5.39 g, 90.5%). m.p. 149 ~ 151 °C^[23]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.21 (s, 18H), 1.66 ~ 1.77 (m, 2H), 1.84 ~ 1.98 (m, 2H), 2.04 ~ 2.09 (m, 2H), 2.21 ~ 2.27 (m, 4H), 2.47 (dt-like, *J* = 13.5, 4.0 Hz, 4H), 3.05 (td-like, *J* = 14.3, 3.0 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: -2.41 (q), 23.45 (t), 25.23 (t), 26.13 (t), 37.93 (t), 38.65 (s); IR (KBr) *v*: 2952, 2899, 1422, 1246, 911, 841, 709 cm⁻¹; MS *m/z*: 424 (M⁺).

3.2.2 化合物 4 的制备

向搅拌中的混合悬浮液 BF₃·OEt₂ (1.16 mL, 9.4 mmol), HgO (2.04 g, 9.4 mmol) 和硅藻土粉末 (1.0 g) 的 THF (32 mL) 和 H₂O (8 mL) 溶液中, 在室温条件下, 滴加化合物 **2** (1.0 g, 2.36 mmol) 的 THF (8 mL) 溶液, 然后在室温中搅拌 30 min, 过滤除去固体, 用乙醚 (20 mL) 萃取 3 次, 合并萃取液, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩得到黄色油状物. 经色谱层析柱纯化 (先只用正己烷收集化合物 **4** 无色油状物 280 mg, 52.5%; 然后用 [*V*(正己烷) : *V*(乙酸乙酯) = 10 : 1] 收集淡黄色油状物 **3** (230 mg, 39.9%)^[23].

化合物 **3** (230 mg, 0.94 mmol) 和 PTSA (35 mg, 0.19 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液回流 5 h 后, 冷却到室温, H₂O (5 mL) 淬灭, 用 CH₂Cl₂ (10 mL) 萃取 3 次, 合并萃取液, MgSO₄ 干燥, 过滤浓缩得到浅黄色油状物. 经色谱层析柱纯化 (只用正己烷) 得到无色油状物 **4** (161 mg, 75.8%)^[21]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.10 (s, 18H), 2.60 ~ 2.62 (m, 2H), 4.99 ~ 5.01 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: -2.62 (q), 21.29 (t), 109.39 (d), 135.64 (s); IR (KBr) *v*: 3049, 2958, 2362, 1608, 1247, 840, 755 cm⁻¹; MS *m/z*: 226 (M⁺).

3.2.3 6-三甲基硅基- α -吡喃酮(**5**)的合成研究

将化合物 **4** (100 mg, 0.44 mmol) 转入 30 mL 的锥形瓶, 存入氧气密封静置于室温中 40 h, 经 TLC 检测无原料, 直接经色谱层析柱纯化 [*V*(正己烷) : *V*(乙酸乙酯) =

10 : 1 ~ 5 : 1] 得到无色油状化合物 **5** (50.5 mg, 68%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.28 (s, 9H), 6.26 (dd, *J* = 9.34, 1.10 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 6.32, 1.10 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.34, 6.32 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: -2.68 (q), 113.29 (d), 116.48 (d), 141.06 (d), 163.48 (s), 174.48 (s); IR (KBr) *v*: 3075, 2961, 1730, 1610, 1542, 1252, 1146, 1072, 848 cm⁻¹; MS *m/z*: 168 (M⁺). HRMS calcd for C₈H₁₂O₂Si 168.0607, found 168.0584.

References

- [1] Tang, H.-Y.; Zeng, Y.; Li, Y.-Y.; Chen, J.-P.; Li, Y. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 2241 (in Chinese). (唐海云, 曾毅, 李迎迎, 陈金平, 李嫒, 化学学报, **2011**, *69*, 2241.)
- [2] Deng, Y.; Balunas, M. J.; Kim, J. A.; Lantvit, D. D.; Chin, Y. W.; Chin, H.; Sugiarso, S.; Kardono, L. B. S.; Fong, H. H. S.; Penzzuto, J. M.; Swanson, S. M.; Blanco, E. J. C.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1165.
- [3] Wang, H.; Wang, Y.; Wang, W.; Fu, P.; Liu, P.; Zhu, W. M. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2014.
- [4] Breda, S.; Reva, I.; Lapinski, L.; Cristiano, M. L. S.; Fausto, R. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 6415.
- [5] Sunazuka, T.; Omura, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4559.
- [6] Romero, D. L.; Manninen, P. R.; Han, F.; Romero, A. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4980.
- [7] Tosaki, S. Y.; Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 495.
- [8] Peng, D.-Q.; Liu, Y.; Lv, Z.-F.; Xu, J.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 716 (in Chinese). (彭大权, 刘蕴, 吕志锋, 徐建华, 有机化学, **2009**, *29*, 716.)
- [9] Cho, C. G.; Kim, Y. W.; Lim, Y. K.; Park, J. S.; Lee, H.; Koo, S. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 290.
- [10] Lanari, D.; Ballini, R.; Palmieri, A.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2874.
- [11] Ohkata, K.; Lee, Y. G.; Utsumi, Y.; Ishimaru, K.; Akiba, K. Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5052.
- [12] Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 181-186.
- [13] Holden, M. S.; Crouch, R. D. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1631.
- [14] Larock, R. C.; Han, X. J.; Doty, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5713.
- [15] Kotora, M.; Ishikawa, M.; Tsai, F. Y.; Takahashi, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4969.
- [16] Larock, R. C.; Doty, M. J.; Han, X. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8770.
- [17] Chatadaj, W.; Corbet, M.; Furstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929.
- [18] Tsuda, T.; Morikawa, S.; Hasegawa, N.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2978.
- [19] Huang, Q.; Campo, M. A.; Yao, T.; Tian, Q.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8251.
- [20] Yao, T.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2677.
- [21] Saleur, D.; Bouillon, J. P.; Portella, C.; Hoffmann, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5199.
- [22] Bouillon, J. P.; Portella, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1571.
- [23] Chuang, T. H.; Fang, J. M.; Jiaang, W. T.; Tsai, Y. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1794.

(Li, L.; Fan, Y.)