

# 反式氰基吡咯烷酮的合成及表征

胡炳成 吕春绪 刘祖亮 马登生

(南京理工大学化工学院 南京 210094)

**摘 要** 采用高效液相色谱(HPLC)分离手段, 通过环并内酰胺-内酯的酯环开环反应合成了用来构筑托尼卟吩模型 A 环结构单元的单一异构体——反式-2-氰基-2,3-二甲基-3-甲氧羰甲基-5-吡咯烷酮, 通过  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、IR、MS 和元素分析对其结构进行了确认, 并以氢核磁共振的 NOE 技术测定了其空间构象。

**关键词** 氰基吡咯烷酮 高效液相色谱 托尼卟吩模型 NOE 技术

## Synthesis and Characterization of the *Trans*-cyanopyrrolidone

Hu Bingcheng, Lü Chunxu, Liu Zuliang, Ma Dengsheng

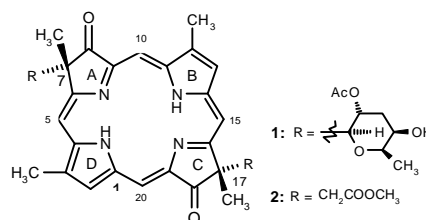
(School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094)

**Abstract** The mono-isomeric *trans*-2-cyano-2,3-dimethyl-3-methoxycarbomethyl-5-pyrrolidone, which is used to build the ring-A fragment of the tolporphin model, was synthesized through the ring-opening reaction of the lactone ring in the bicyclic lactam-lactone and the isolation method of the high performance liquid chromatography(HPLC). It was characterized by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR, MS and elemental analysis. Then its space conformation was determined by the NOE technique.

**Key words** Cyanopyrrolidone, High performance liquid chromatography, Tolporphin model, NOE technique

天然环状四吡咯化合物由于具有多种生物功能而越来越受到人们重视, 通过人工合成各种环状四吡咯化合物及其衍生物来模仿天然产物的各种生物活性, 是目前有机合成领域的一大热点<sup>[1, 2]</sup>。托尼卟吩 A 就是由 Prinsep 等于 1992 年从海藻微生物 *Tolypothrix nodosa* 的亲脂性

萃取物中分离出来的一种环状四吡咯化合物, 经光谱分析得出其结构为 **1**<sup>[3]</sup>, 研究发现, 当以  $1\mu\text{g/mL}$  的剂量注射托尼卟吩 A 时, 它就能促使人类卵巢癌细胞中亚德里亚霉素或长春花碱类物质内的细胞毒素猛增, 从而消除这些抗体物质对多种药物的抵抗性<sup>[4]</sup>, 后来他们又分离得到几种具有类似疗效的其它托尼卟吩衍生物<sup>[5]</sup>。作为一类新的抗癌药物, 托尼卟吩 A 及其衍生物的全合成研究已得到广泛关注<sup>[6-8]</sup>。根据 Montforts 等提出的卟吩模型 3+1 合成法<sup>[9]</sup>, 笔者采用结构单元 **3**、**4**、**6a** 和 **8** 分别作为 B、C、A 和 D 环合成子, 按图 1 所示路线合成托尼卟吩 A 的发色团模型 **2**, 然后利用此模型来合成托尼卟吩 A 及其衍生物。本文介绍了利用环并内酰胺-内



酯的酯环开环反应来合成托尼卟吩模型 A 环结构单元的情况, 采用 HPLC 法分离对映体混合物得到单一异构体——反式-2-氰基-2, 3-二甲基-3-甲氧羰甲基-5-吡咯烷酮 **6a**。

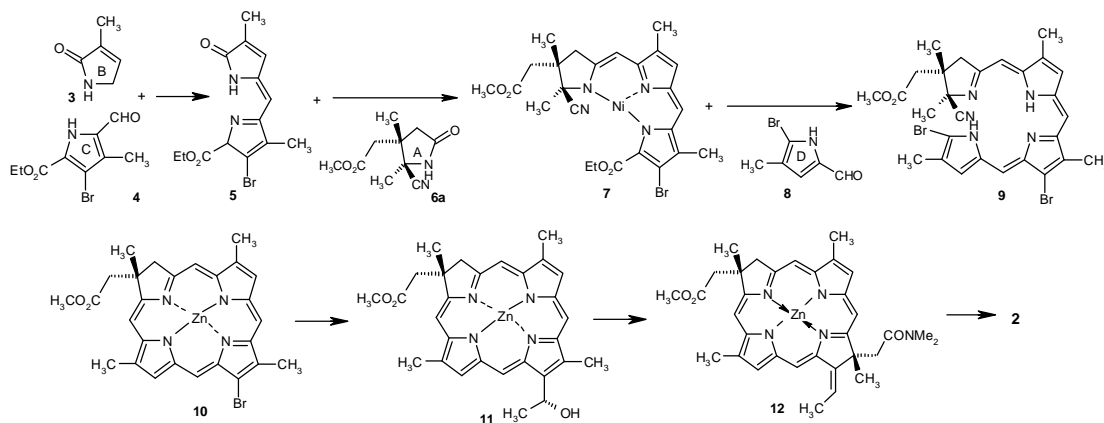


图 1 托尼卟吩 A 发色团模型的合成路线

Fig.1 The synthesis route of the chromophore model of tolyporphyrin A

## 1 实验部分

### 1.1 主要仪器与试剂

Reichert 显微熔点仪(温度计未经校正), Cary 50 紫外-可见分光光度计, Paragon 500 FT-IR 红外光谱仪(KBr 压片), Bruker DPX-200 核磁共振仪( $\text{CDCl}_3$  为溶剂, TMS 为内标), MAT-8200 质谱仪, PE 2400 元素分析仪, Waters-501 高效液相色谱仪(配有 Knauer 紫外检测仪和 Servogor 120 数据工作站)。TLC(薄板层析)用硅胶 60  $\text{F}_{254}$ (Fluka 公司)厚度为 0.2mm, 柱层析用硅胶的粒度和孔径分别为 32~63 $\mu\text{m}$  和 60 $\text{\AA}$ (ICN 生物医疗公司), 其它所用试剂均为 Aldrich 或 Acros 公司提供的分析纯产品。

### 1.2 目标产物的合成

目标产物从丁二酮 **13** 和丙二腈 **14** 缩合起始, 历经 **15**、**16** 和 **17** 等中间体, 最后的转化利用了 Eschenmoser 在合成维他命  $\text{B}_{12}$  时提出的环并内酰胺-内酯酯环开环反应, 合成路线见图 2<sup>[10,11]</sup>。其中, 中间产物 **17**(无色晶体, 熔点 192 $^{\circ}\text{C}$ , 纯度 $\geq 97\%$ )已在实验室大量合成, 它相对于反应物丁二酮的总收率约为 20%。

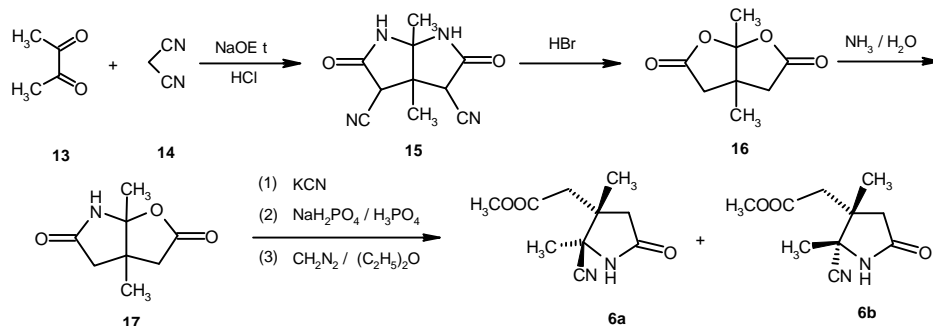


图 2 反式氰基吡咯烷酮 **6a** 的合成

Fig.2 The synthesis of *trans*-cyanopyrrolidone **6a**

将 169mg(1mmol)环并内酰胺-内酯 **17** 加入装有 20mL 无水甲醇的三口烧瓶中,在氩气保护、室温下加入 130mg(2mmol)氰化钾,搅拌反应 20h,经旋转蒸发器除去约四分之三的溶剂,加入 15mL 2mol/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  溶液,冰浴冷却下慢慢滴加 85% 磷酸,直至溶液的 pH 为 2,加入氯化钠饱和,用乙酸乙酯萃取三次。有机相经无水硫酸钠干燥后再经减压除去溶剂,所得无色油状物质经真空干燥后加入 5mL 无水甲醇,冰浴冷却下加入 5mL 0.5mol/L 重氮甲烷的乙醚溶液,然后在室温下搅拌 20min。除去多余的重氮甲烷和甲醇,粗品采用柱层析分离(20g 硅胶,二氯甲烷/甲醇(95/5))得到 181mg(86mmol)无色晶体 **6a** 和 **6b**,产率 86%, b.p.127°C。UV-vis(MeOH),  $I_{\max}$ : 207nm/12400;  $^{13}\text{C}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 17.65(C-3- $\text{CH}_3$ ), 18.32(C-2- $\text{CH}_3$ ), 39.93(C-3- $\text{CH}_2$ -), 45.12(C-4), 50.73(O- $\text{CH}_3$ ), 54.37(C-3), 64.84(C-2), 116.61(CN), 168.96(COO), 203.26(C-5); IR(KBr),  $\text{u}/\text{cm}^{-1}$ : 3180(s, N-H), 3115(s, N-H), 2975(s, C-H), 2955(s, C-H), 2230(m, CN), 1735(s, C=O, ester), 1725(s, C=O, lactam); MS(70eV),  $m/Z(\%)$ : 210( $\text{M}^+$ , 18), 179( $\text{M}^+$ -OCH<sub>3</sub>, 47), 142(28), 114(100); 元素分析, 实测值(计算值)/%: C 57.24(57.13), H 6.55(6.71), N 13.45(13.32)。

### 1.3 目标产物的分离

采用高效液相色谱分离二对映异构体混合物 **6a** 和 **6b**。固定相: Polygosil 60-10(底直径 4mm, 长 250mm, 填料粒径 5 $\mu\text{m}$ ); 流动相:  $V(\text{正己烷})/V(\text{醋酸乙酯})=10/14$ ; 流速 2.0mL/min; 检测波长 207nm; 柱温 40°C。分离后得到的两个样品 **6a** 和 **6b** 再用 TLC 检验, TLC 实验固定相为硅胶, 流动相为正己烷与醋酸甲酯按 10/13 体积比组成的混合物。

### 1.4 $^1\text{H}$ NMR 实验

分别取 **6a** 和 **6b** 少量放入两支 5mm 的测试管内, 用  $\text{CD}_3\text{Cl}$  溶解后分别进行  $^1\text{H}$  NMR 光谱测定。**6a**(200MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ),  $\delta$ : 1.23(s, 3H, C-3- $\text{CH}_3$ ), 1.64(s, 3H, C-2- $\text{CH}_3$ ), 2.44~2.78(AB-system, 4H, C-4- $\text{CH}_2$ , C-3- $\text{CH}_2$ ), 3.75(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.99(s, 1H, NH)。**6b**(200MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ),  $\delta$ : 1.50(s, 3H, C-3- $\text{CH}_3$ ), 1.63(s, 3H, C-2- $\text{CH}_3$ ), 2.44~2.78(AB-system, 4H, C-4- $\text{CH}_2$ , C-3- $\text{CH}_2$ ), 3.75(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.12(s, 1H, NH)。

在 NOE 实验中, 受第二射频场照射的质子为 2 位上的甲基质子, 其  $^1\text{H}$  NMR 化学位移分别为 1.64(**6a**)和 1.63(**6b**), NOE 作用的强度以受观察质子吸收峰面积增加的百分数来表示。

## 2 结果与讨论

### 2.1 HPLC 分离和 TLC 检测结果

产物 **6a** 和 **6b** 经 HPLC 分离、TLC 检测的结果见表 1。其中,  $T_R$  值指组分在色谱柱内的滞留时间, 产率指组分在分离前的异构体混合物中所占比例,  $R_f$  值指组分在薄板上的展开系数。表 1 中的数据表明, 产物氰基吡咯烷酮 **6a** 和 **6b** 的纯度为 98.3%, 反式异构体 **6a** 由于极性较大而在色谱柱内滞留时间较短( $T_R$  值较小), 这与其 TLC 实验  $R_f$  值较大是一致的。

表 1 HPLC 分离和 TLC 检测结果  
Tab.1 Results of the HPLC isolation and the TLC test

化合物	$T_R/\text{min}$	重量/mg	收率/%	$R_f$
<b>6a</b>	5.4	117	64.6	0.55
<b>6b</b>	7.3	61	33.7	0.50

## 2.2 NOE 测试结果

根据 NOE 测试条件的要求<sup>[12]</sup>, 将分子间的关联时间值( $t_m$ )均设定为 2s。实验中主要是测定 3 位上的甲基质子及乙酸酯侧链亚甲基质子的 NOE 效果, 以此来表征产物分子中 2-位和 3-位上甲基的相对位置, 所得结果见表 2。

从表 2 可以看出, **6a** 中 3-位甲基没有 NOE 现象(吸收峰面积没有增加), 表明它与 2-位上的甲基处于反式位置, 即为目标产物; 而在产物 **6b** 的 3-位甲基上观察到较强的 NOE 现象(吸收峰面积增加 9.7%), 说明两个甲基处于顺式位置。这也反映出, 经过 HPLC 分离后, 目标产物得到了很好地提纯。

表 2 产物的 NOE 测试结果  
Tab.2 Results of the NOE test for the products

化合物	第二射频场照射				NOE 现象观察
	<i>d</i>	位置	<i>d</i>	位置	吸收峰面积增加/%
<b>6a</b>	1.64	C-2-CH <sub>3</sub>	1.23	C-3-CH <sub>3</sub>	0
			2.44~2.78	C-3-CH <sub>2</sub>	2.6
<b>6b</b>	1.63	C-2-CH <sub>3</sub>	1.50	C-3-CH <sub>3</sub>	9.7
			2.44~2.78	C-3-CH <sub>2</sub>	0

## 2.3 讨论

利用氰基取代反应使环并内酰胺-内酯的酯环开环, 可以方便地获得氰基取代吡咯烷酮, 由于反式异构体比顺式异构体结构更稳定, 产物主要以反式异构体为主(产物中两者的比例约为 2/1, 见表 1)。采用高效液相色谱方法可以实现产物中二立体异构体混合物的有效分离, 最终目标产物的收率为 56%。由于 B、C、D 环合成子的合成相对容易一些, 在完成单一异构体 A 环合成子的合成之后, 托尼吡吩模型的合成工作将得到大大加快。

## 参考文献

- [1] A N Cammidge, O Oeztuerk. J. Org. Chem., 2002, 67: 7457~7464.
- [2] P Jordan, P Fromme, H T Witt et al. Nature, 2001, 411: 909~911.
- [3] M R Prinsep, F R Caplan, R E Moore et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114: 385~387.
- [4] P Morliere, J C Maziere, R Santus et al. Cancer Res., 1998, 58(16): 3571~3578.
- [5] M R Prinsep, G M L Patterson, L K Larsen et al. J. Nat. Prod., 1998, 61: 1133~1136.
- [6] M R Prinsep, G M L Patterson, L K Larsen et al. Tetrahedron, 1995, 51(38): 10523~10530.
- [7] T G Minehan, Y Kishi. Tetrahed. Lett., 1997, 38(39): 681~6814.
- [8] T G Minehan, L Cook-Blumberg, Y Kishi et al. Angew. Chem., 1999, 111(7): 975~977.
- [9] F P Montforts, U M Schwartz. Angew. Chem., 1985, 97: 767~781.
- [10] K Harke, H Roeber, R Matusch. Chem. Ber., 1975, 108: 3256~3261.
- [11] A Eschenmoser, C E Winter. Science, 1977, 196: 1410~1420.
- [12] A E Derome. Modern NMR Techniques for Chemistry Research. Oxford: Pergamon Press, 1990: 97~127.