

文章编号:2095-0411(2018)02-0001-06

2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷的结构研究

李正义,解广洲,殷 乐,沈银凯,孙小强

(常州大学 石油化工学院,江苏 常州 213164)

摘要:分别以烷基酮、芳基酮和季戊四醇为原料,环己烷或甲苯为溶剂,对甲苯磺酸为催化剂,合成了一系列具有不同相似度取代基的 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷化合物。以螺环亚甲基氢为探针,通过改变螺环端基取代基的相似度,考察¹H NMR 谱图中的峰形变化,揭示取代基与构象之间的构效关系。结果表明,两个氧杂六元环均为椅式构象,随着取代基相似度逐渐增加,椅式构象翻转速度加快,¹H NMR 谱中螺环亚甲基氢的峰数目逐渐减少且化学位移分布区间逐渐减小,直至取代基团完全相同时呈现为一个单峰。

关键词:2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷;相似度;构象;核磁共振

中图分类号:O 641

文献标志码:A

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2018.02.001

Investigation on the Structure of 2,4,8,10-Tetraoxaspiro[5.5]undecanes

LI Zhengyi, XIE Guangzhou, YIN Yue, SHEN Yinkai, SUN Xiaoqiang

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: A series of 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecanes with different similarity of substituents were synthesized by reactions of pentaerythritol with aliphatic or aromatic ketones in cyclohexane or toluene using *p*-toluenesulfonic acid as the catalyst. Using the protons on spirocyclic methylenes as a probe, the structure-activity relationship between substituent and conformation was revealed by investigating the changes of peak shape in ¹H NMR spectra when the similarity of spirocyclic substituents were changed. The results illustrated that both of the two oxa-six-membered rings adopt chair conformations. With the increasing of similarities of substituents, the speeds of conformational reversal were increased, which conducted that the peak numbers of protons on spirocyclic methylenes were decreased and the distribution interval of chemical shift were shortened to a single peak until the substituents were the same in ¹H NMR spectra.

Key words: 2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecanes; similarity; conformation; NMR

收稿日期:2017-11-10。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(21572026);江苏省高校自然科学研究重大项目(14KJA150002);江苏省先进催化与绿色制造协同创新中心资助项目(ACGM2016-06-05)。

作者简介:李正义(1979—),男,江苏扬州人,博士,副教授。通信联系人:孙小强(1956—),E-mail: sunxiaoqiang@yahoo.com

氧杂螺环化合物因其具有特殊的轴手性而具有独特的性质,例如橄榄实蝇中性激素 Olean 的一个镜像分子吸引雄性,而另一个吸引雌性,但人工获得该类化合物比较困难^[1-2]。在众多的含轴手性的有机分子中,2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷由于其合成方便,结构相对简单,且大多是晶体物质,已在农药、增塑剂、抗氧化剂和消泡剂等方面获得广泛应用^[3]。在有机合成中它还可用来合成具有生物活性和药物传输功能的物质^[4-5],其在材料领域也显现出较好的氧、热稳定性以及良好的增塑效果,被广泛用于制作热成型板材、电缆涂料以及胶片等^[6]。

2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷是一类含两个氧杂六元环的轴手性螺环化合物,其手性主要来源于两个刚性的六元环骨架^[7-8],由于 4 个氧原子的引入,氧的孤对电子和强电负性导致此类化合物表现出许多新的结构特点和功能^[9]。但该类化合物的结构尤其是构象复杂,仍有待进一步探索。核磁共振技术通过化学位移、耦合常数、2D 谱等可获取物质的立体结构信息已成为重要的测试和研究手段^[10]。2008 年, Grosu^[11]通过变温 ^1H NMR 对 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷进行了构象分析。2009 年,本课题组^[12-13]采用 1D 和 2D 梯度场 NMR 技术对该类化合物中 ^1H 和 ^{13}C NMR 谱信号进行了全归属。2013 年, Moldovan^[14]利用核磁共振实验,揭示了螺环非对映体和轴向手性分子结构之间的区别。文章设计了一系螺环端基具有不同相似度的烷基取代和芳基取代 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷化合物(图 1),利用核磁技术研究其端基结构的相似度对分子构象的影响。

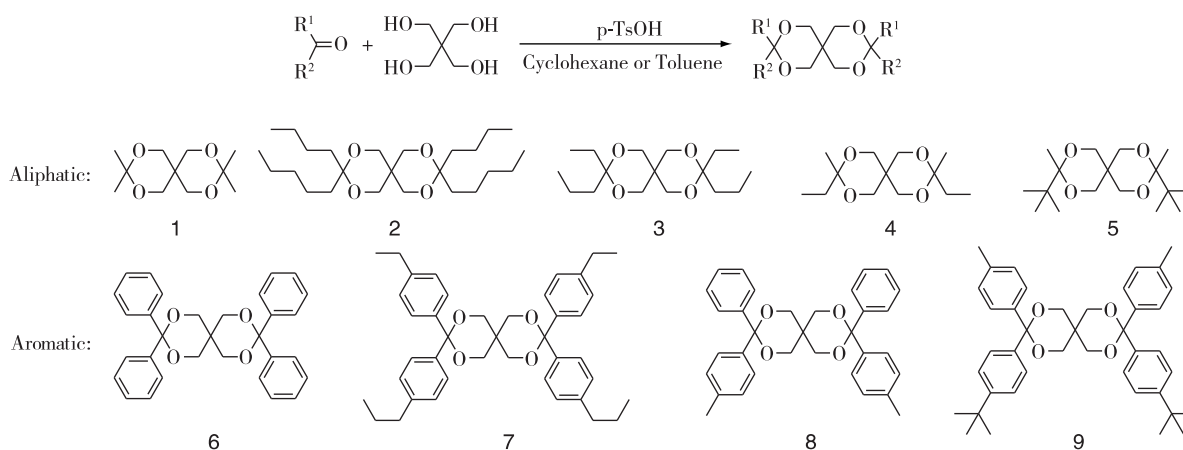


图 1 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷的合成

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

AVANCE 300MHz 型核磁共振仪(Bruker 公司, TMS 为内标);日本岛津 LCMS-2020 型质谱仪;SGW X-4 显微熔点仪(温度计未经校正);柱层析用硅胶(青岛海洋化工有限公司)。

所用试剂均为分析纯。

1.2 烷基取代 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷的合成

在带有回流装置的 50mL 三口烧瓶中依次加入二烷基酮 (17.62mmol), 季戊四醇 (1.2g, 8.81mmol), 20mL 环己烷, 催化剂量的对甲苯磺酸(占反应物料总质量的 8%), 分水器分水。加热搅拌回流 4~24h, 停止反应。冷却静置, 真空抽滤, 滤液减压浓缩后经硅胶柱层析(乙酸乙酯和石油醚作为

洗脱剂)分离得到目标产物1~5。

1.2.1 3,3,9,9-四甲基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷 (1)

1.71g,产率59%;白色固体;mp: 115~116℃ (Lit.^[15], 113~115℃)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 12H, CH₃), 3.74 (s, 8H, CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 23.6, 64.2, 76.6, 98.6。

1.2.2 3,9-二丁基-3,9-二戊基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷 (2)

1.69g,产率47%;无色油状物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.87~0.93 (m, 12H, CH₃), 1.26~1.33 (m, 20H, CH₂), 1.63~1.66 (m, 8H, CH₂), 3.70 (s, 4H, CH₂), 3.71 (s, 4H, CH₂); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ: 13.0, 13.1, 21.7, 21.8, 22.0, 24.3, 31.0, 31.2, 32.4, 32.6, 62.6, 100.3。ESI-MS;*m/z*=413 ([M + H]⁺, 100%)。

1.2.3 3,9-二乙基-3,9-二丙基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷 (3)

1.03g,产率39%;无色油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 0.85~0.95 (m, 12H, CH₃), 1.29~1.42 (m, 4H, CH₂), 1.61~1.75 (m, 8H, CH₂), 3.70 (s, 4H, CH₂), 3.72 (s, 4H, CH₂); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ: 6.5, 13.4, 15.4, 25.1, 31.0, 34.4, 62.5, 100.4。ESI-MS;*m/z*=301 ([M + H]⁺, 100%)。

1.2.4 3,9-二甲基-3,9-二乙基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷 (4)

1.04g,产率49%;白色固体;mp: 47~49℃ (Lit.^[16], 47~48℃)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 0.92 (t, *J*=7.5Hz, 6H, CH₃), 1.36 (s, 6H, CH₃), 1.71 (q, *J*=7.5Hz, 4H, CH₂), 3.66 (s, 4H, CH₂), 3.75~3.87 (m, 4H, CH₂); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ: 7.6, 19.7, 30.5, 32.4, 63.8, 100.2。

1.2.5 3,9-二甲基-3,9-二叔丁基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷 (5)

1.17g,产率44%;白色固体;mp: 116~118℃ (Lit.^[9], 118~119℃)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 0.96 (s, 18H, CH₃), 1.33 (s, 6H, CH₃), 3.33 (dd, *J*=12.0Hz, 2.4Hz, 2H, CH₂), 3.54 (d, *J*=11.7Hz, 2H, CH₂), 3.70 (d, *J*=11.7Hz, 2H, CH₂), 4.32 (dd, *J*=11.7Hz, 2.1Hz, 2H, CH₂); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ: 11.4, 24.6, 31.8, 39.6, 63.6, 63.9, 102.5。

1.3 芳基取代2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷的合成

在带有回流装置的50mL三口烧瓶中依次加入二芳基酮(4.4mmol),季戊四醇(0.3g, 2.2mmol), 20mL 甲苯,催化剂量的对甲苯磺酸(占反应物料总质量的5%),分水器分水。加热搅拌回流12~24h, 停止反应,冷却静置,真空抽滤,滤液减压浓缩后加入适量二氯甲烷,有固体析出,过滤后滤饼用无水乙醇重结晶,得到纯的目标产物6~8。产物9采用硅胶柱层析(乙酸乙酯和石油醚作为洗脱剂)分离纯化。

1.3.1 3,3,9,9-四苯基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷 (6)

0.47g,产率46%;白色固体;mp: 163~164℃ (Lit.^[17], 163~164℃)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 3.88 (s, 8H, CH₂), 7.23~7.35 (m, 12H, ArH), 7.35~7.47 (m, 8H, ArH); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ: 32.9, 65.3, 101.6, 126.5, 128.0, 128.4, 141.4。

1.3.2 3,9-二(4-乙基苯基)-3,9-二(4-丙基苯基)-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷 (7)

0.20g,产率25%;白色固体;mp: 95~97℃。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 0.92 (t, *J*=7.5Hz, 6H, CH₃), 1.20 (t, *J*=7.5Hz, 6H, CH₃), 1.55~1.66 (m, 4H, CH₂), 2.51~2.65 (m, 8H, CH₂), 3.85 (s, 4H, CH₂), 3.88 (s, 4H, CH₂), 7.11~7.17 (m, 8H, ArH), 7.35~7.39 (m, 8H,

ArH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 13.9, 15.4, 24.4, 28.5, 32.9, 37.8, 65.4, 101.8, 126.5, 126.6, 127.9, 128.5, 138.8, 139.0, 142.4, 143.9. APCI-MS: $m/z = 605$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100%).

1.3.3 3,9-二苯基-3,9-二(4-甲基苯基)-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷 (8)

0.31g, 产率 28%; 白色固体; mp: 186~187 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (s, 6H, CH_3), 3.85 (s, 4H, CH_2), 3.89 (s, 4H, CH_2), 7.12~7.15 (m, 4H, ArH), 7.24~7.37 (m, 10H, ArH), 7.46~7.49 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 21.1, 32.8, 65.35, 65.38, 101.7, 126.4, 126.5, 127.9, 128.4, 129.1, 137.7, 138.4, 141.8. ESI-MS: $m/z = 493$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100%).

1.3.4 3,9-二(4-甲基苯基)-3,9-二(4-叔丁基苯基)-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷 (9)

0.33g, 产率 25%; 淡黄色油状物. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (s, 18H, CH_3), 2.33 (s, 6H, CH_3), 3.74~3.84 (m, 4H, CH_2), 3.88~4.01 (m, 4H, CH_2), 7.14~7.16 (m, 4H, ArH), 7.30~7.38 (m, 12H, ArH); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ : 21.1, 31.3, 32.7, 34.4, 65.3, 101.7, 125.2, 125.9, 126.7, 129.1, 137.6, 138.1, 138.9, 150.6. APCI-MS: $m/z = 605$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100%).

2 结果与讨论

2.1 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷的合成

分别以烷基酮和芳基酮为原料,在对甲苯磺酸催化下与季戊四醇脱水缩合,即可方便地制备一系列螺环端基具有不同相似度的 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷化合物(图 1)。不同的是合成烷基取代螺环化合物(1~5)时,采用的溶剂为环己烷;而制备芳基取代螺环化合物(6~9)时,采用的溶剂为甲苯。这是由于电子效应以及空间位阻的影响导致芳基酮的反应活性低于烷基酮,须以甲苯为溶剂升高反应的温度。

2.2 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷的结构研究

2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷化合物的 ^1H NMR 中 4 个螺环骨架亚甲基氢的化学位移和裂分模式是鉴定该类化合物的结构和构象的特征区域^[8,13],因此以螺环亚甲基氢为探针,研究该类化合物的分子构象与其端基结构之间的关系。

2.2.1 烷基取代 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷

图 2 为烷基取代螺环化合物 1~5 的 ^1H NMR 谱中螺环亚甲基峰的裂分模式及化学位移的分布与分子构象之间的关系。首先,结构中 2 个氧杂六元环均为椅式构象,当化合物 1 中 R^1 和 R^2 相同均为甲基时,2 个椅式六元环可以自由翻转,此时环上 a-e 键能量相同,4 个亚甲基化学环境完全等价,表现为一个单峰;其次,化合物 5 的取代基为甲基和叔丁基,基团差异较大,由于环上 a, e 键能量差异较大,两个椅式六元环翻转完全受阻,导致同环上 2 个亚甲基及同一亚甲基上的 2 个氢的化学环境均不等价,最终表现为四组峰,且化学位移分布区间较宽^[8,13];最后,化合物 2~4 中取代基结构相近,环上 a, e 键能量差异较小,2 个椅式六元环可以发生部分翻转,结果导致同环上 2 个亚甲基及同一亚甲基上的 2 个氢的化学环境逐渐等价,亚甲基峰裂分的组数减少,且化学位移分布区间变窄(图 1 中 $\Delta\delta$ 逐渐减小)。

刘伟在“化学结构数据库的构建与相似性算法研究”中提出根据分子中碳的个数来计算分子结构相似度的方法^[18],在此基础上提出了氧杂螺环结构中端位取代基团的相似度计算公式(1),以便进一步量化基团相似度与分子构象之间的关系。

$$S = \log(M_{R^1}) / \log(M_{R^2}) \quad (1)$$

式中: S 为相似度, M 为基团相对分子质量。

表 1 为化合物 1~5 中亚甲基峰化学位移分布区间 $\Delta\delta$ 和取代基相似度 S 数据。结合图 2,结果表明,化合物 1~5 由下至上,基团相似度逐渐升高即 S 逐渐增大, ^1H NMR 谱中螺环亚甲基峰的裂分组数逐渐减少,且亚甲基质子的化学位移分布逐渐收缩即 $\Delta\delta$ 逐渐减小,直至基团完全相同时变为一个单峰($S=1$, $\Delta\delta=0$)。

表 1 化合物 1~5 的 $\Delta\delta$ 和 S

Entry	R^1	R^2	$\Delta\delta$	S
1	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	0	1
2	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	0.005 4	0.95
3	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	0.019 9	0.90
4	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0.214 6	0.80
5	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	1.033 8	0.67

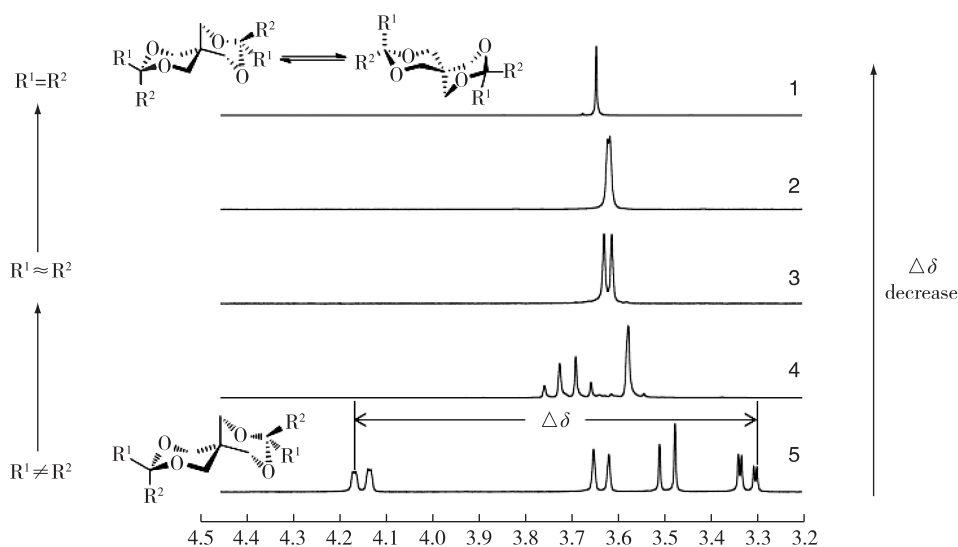


图 2 ^1H NMR 谱中化合物 1~5 螺环亚甲基质子峰与构象的关系

2.2.2 芳基取代 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷

一系列具有不同相似度取代基的芳基取代氧杂螺环化合物(6~9)的 ^1H NMR 中螺环亚甲基质子峰的分布情况,如图 3 所示。当螺环端位基团完全相同时($S=1$, 化合物 6),螺环亚甲基呈现为一个单峰($\Delta\delta=0$);当取代基团差异较大时($S=0.92$, 化合物 9),其亚甲基裂分成了多组峰,且化学位移分布区间较宽($\Delta\delta=0.270\ 2$);当取代基结构近似时($S=0.97$ 和 0.96 , 化合物 7 和 8),仅呈现出两个单峰。与烷基取代氧杂螺环化合物类似,化合物 6~9 由下至上,基团相似度逐渐升高即 S 逐渐增大, ^1H NMR 谱中螺环亚甲基峰的裂

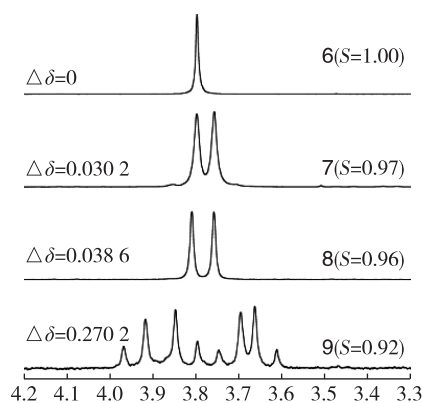


图 3 ^1H NMR 谱中化合物 6~9 的螺环亚甲基质子峰

分組数逐渐减少,且亚甲基质子的化学位移分布逐渐收缩即 $\Delta\delta$ 逐渐减小。不同的是,与烷基取代螺环化合物相比,改变芳基取代螺环化合物中苯环上的取代基时,由于苯环的分子质量基数比较大,相似度计算结果变化较小即基团的相似度相对较高,导致整体上芳基取代螺环亚甲基 ^1H NMR 呈现出的化学位移的分布区间相对较窄。

3 结 论

本文设计合成了一系列具有不同相似度取代基的烷基和芳基取代 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷化合物,以螺环上亚甲基¹H NMR 吸收峰裂分特性及化学位移分布区间作为探针详细研究了分子构象与取代基结构相似度之间的构效关系。结果表明,该类螺环化合物中两个氧杂六元环均为椅式构象,常温下随着螺环取代基相似度逐渐增加,螺环亚甲基氢的峰数目逐渐减少且化学位移分布区间逐渐收缩,直至端基基团完全相同时呈现为一个单峰。该研究建立了一种可通过螺环亚甲基¹H NMR 吸收峰作为探针来直观地研究 2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷构象变化过程的实验模型,为该类化合物的立体结构研究提供了参考依据。

参考文献:

- [1]ČORIĆ I, LIST B. Asymmetric spiroacetalization catalysed by confined brønsted acids[J]. *Nature*, 2012, 483(7389): 315-319.
- [2]BURNS N Z, JACOBSEN E N. Catalysis in tight spaces[J]. *Nature*, 2012, 483(7389): 278-279.
- [3]李正义,殷乐,葛琳,等.季戊四醇双缩脂肪族醛(酮)螺环化合物的合成[J]. *合成化学*, 2014, 22(5): 672-675.
- [4]BARR J, WOODBURN K W, NG S Y, et al. Post surgical pain management with poly(ortho esters)[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 1041-1048.
- [5]丁研,田喆,朱能.具有抗菌活性的螺环化合物研究进展[J]. *有机化学*, 2010, 30(8): 1156-1163.
- [6]李正义,钱纪生,殷乐,等.1, 3-氧杂螺环化合物的合成[J]. *常州大学学报(自然科学版)*, 2016, 28(2): 24-28.
- [7]MAGER S, HORN M, GROSU I, et al. Stereochemie und ¹H-NMR-spektren einiger vom pentaerythrit abgeleiteten spiro-1,3-dioxane[J]. *Monatsh Chem*, 1989, 120: 735-742.
- [8]SUN X Q, YU S L, LI Z Y, et al. Crystal X-ray diffraction guided NMR analysis of 3,9-diaryl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecanes under differently shielding effect of terminal aromatic rings[J]. *J Mol Struct*, 2010, 973: 152-156.
- [9]CISMAS C, TEREK A, MAGER S, et al. Six-membered ring spiranes: carbocycle and heterocycles with oxygen[J]. *Curr Org Chem*, 2005, 9(14): 1287-1314.
- [10]MAO J, AKHMETZYNANOV D, OUARI O, et al. Host-guest complexes as water-soluble high-performance DNP polarizing agents[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(51): 19275-19281.
- [11]ALIN M, ERIC C, ANAMARIA T, et al. Synthesis and structure of new 3,3,9,9-tetrasubstituted-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane derivatives[J]. *Molecules*, 2008, 13(11): 2848-2858.
- [12]孙小强,黄华银,姜艳,等.3, 9-二(4-甲基苯)2, 4, 8, 10-四氧杂螺[5.5]十一烷的 NMR 研究[J]. *广州化学*, 2009, 37(8): 154-156.
- [13]孙小强,于树玲,杨扬,等.含手性轴的季戊四醇双缩醛的 NMR 研究[J]. *波谱学杂志*, 2009, 26(4): 534-540.
- [14]MOLDOVAN O, LAMERIRAS P, NAGY I, et al. Stereochemistry of six-membered spiranes arising from the first use of a diaza-trispiro-heneicosane motif in the synthesis of a G-1 dendritic melamine[J]. *Tetrahedron*, 2013, 69(9): 2199-2213.
- [15]RADELL J, RONDEAU R E. Acetals and ketals[J]. *J Chem Eng Data*, 1971, 16(1): 104-106.
- [16]CONRAD W E, GESNER B D, LEVASSEUR L A, et al. Acetals and ketals of 1,3-diols[J]. *J Org Chem*, 1961, 26: 3571-3574.
- [17]SUN X Q, CHEN L, JIANG Y, et al. 3,3,9,9-Tetraphenyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane[J]. *Acta Cryst*, 2010, 66(11): o3035.
- [18]刘伟.化学结构数据库的构建与相似性算法研究[D].长沙:中南大学,2006.

(责任编辑:殷丽莉)