

环己基甲酮类化合物的仿生合成新方法

李剑利, 尹文婷, 张 金, 郭 媛, 武祥龙, 白银娟, 史 真
(西北大学化学系, 西安 710069)

摘要 以 2 位环己基取代苯并咪唑盐作为甲酸氧化态的四氢叶酸辅酶模型, 与亲核 Grignard 试剂作用, 将甲酸氧化态的一碳单元转移给亲核试剂, 成功地实现了 6 类具有潜在应用价值的环己基甲酮的绿色仿生合成, 其结构用元素分析、¹H NMR、IR 和 MS 等方法进行了表征, 并对反应机理和反应条件进行了讨论。

关键词 环己基甲酮类化合物; 四氢叶酸辅酶模型; 苯并咪唑盐; Grignard 试剂; 仿生合成

中图分类号 O625.42

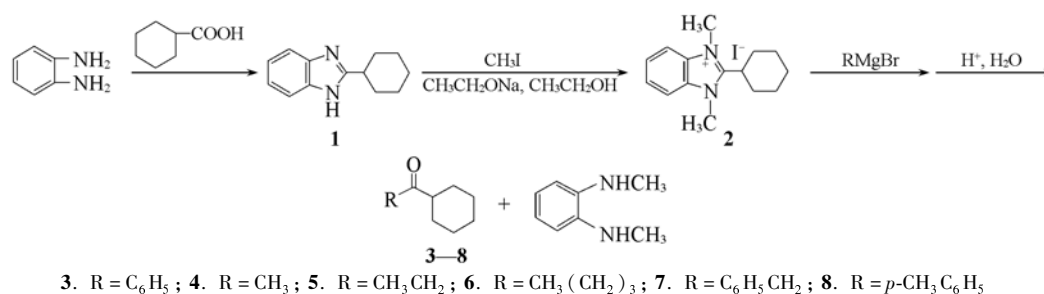
文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2008)01-0100-04

环己基甲酮类化合物应用广泛, 价值高. 尤其环己基苯基甲酮(简称 CPK)是一种价值极高的不对称酮, 是合成性激素、抗胆碱功能剂等药物的重要中间体^[1], 也是生产性能优良的紫外光固化剂 α -羟基环己基苯基甲酮的主要原料^[2]. 据文献^[3]报道, 环己基苯基甲酮的合成方法主要有 4 类: 羰基化法、Grignard 反应法、催化脱羧法以及傅克酰化法. 前 3 种方法所用催化剂及原料的成本较高, 反应条件苛刻, 副反应复杂. 目前, 国内外工业生产普遍采用以苯和环己基甲酸为原料, 通过傅克酰化反应来合成^[4]. 该方法伴有气体 SO₂ 和 HCl 的排放, 环境污染严重, 设备要求强度大, 能耗高.

四氢叶酸辅酶在生物体内的生物合成过程中的作用是转移不同氧化态的一碳单元. 当可转移一碳单元处于甲酸氧化态时, 四氢叶酸辅酶可转移碳形成的活性部位是五元环状结构的咪唑环^[5]. 本文基于苯并咪唑盐与 Grignard 试剂的加成反应^[6,7], 模拟生物体内四氢叶酸辅酶一碳单元转移反应的生物合成机理, 以 2 位环己基取代苯并咪唑盐作为甲酸氧化态的四氢叶酸辅酶模型, 使其与亲核的苯基 Grignard 试剂作用, 将甲酸氧化态的一碳单元转移给亲核试剂, 成功地实现了环己基苯基甲酮类化合物的绿色仿生合成. 同时, 得到其它 5 类具有潜在应用价值的环己基甲酮类化合物.

合成路线如 Scheme 1 所示.



Scheme 1 Synthesis routes of cyclohexyl ketone compounds

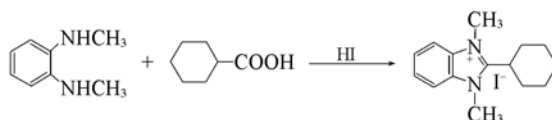
在该方法中, 环己基苯并咪唑盐可由邻苯二胺和环己基甲酸经环化、季铵化制备, Grignard 试剂可从相应的溴代物合成, 原料易得, 条件温和, 产品纯度和产率较高. 加成和水解两步反应中间体不需分离, 可以“一锅”完成, 操作简便; 副产物 *N,N'*-二甲基邻苯二胺可以回收转化为苯并咪唑盐循环利用^[8], 原子转化率高, 对环境友好.

N,N'-二甲基邻苯二胺转化成环己基苯并咪唑碘盐循环反应路线如 Scheme 2 所示.

收稿日期: 2007-03-06.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20472067, 20172041)、高等学校博士学科点专项科研基金(批准号: 20050697003)、陕西省自然科学基金(批准号: 2006B14)和西北大学科学研究基金(批准号: 05NW45)资助.

联系人简介: 史 真, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事杂环化学新反应和有机合成新方法研究. E-mail: shizhen@nwu.edu.cn

Scheme 2 Recycling route of *N,N'*-dimethylbenzene-1,2-diamine

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

邻苯二胺、环己基甲酸、溴苯、碘甲烷和四氢呋喃等所用试剂均为化学纯试剂。

X-4 型数字显示显微熔点仪; 德国 Vario EL III C, H, N, O, S 元素分析仪(C, H, N 模式); Brucker EQUINOX-55 型红外光谱仪(KBr 压片或涂片); Varian INOVA-400 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标)。

1.2 中间体 2-环己基苯并咪唑(1)的制备

参照文献[6]的方法合成。产物呈白色针状晶体, 产率 79%。m. p. 281 ~ 282 °C。

1.3 中间体 2-环己基苯并咪唑碘盐(2)的制备

将 0.46 g (0.02 mol) 金属钠加入到 8 mL 无水乙醇中, 待钠完全溶解后, 加入 0.02 mol 的 2-环己基苯并咪唑、0.04 mol 碘甲烷和 25 mL 苯, 在回流温度下反应 20 h 后, 蒸除溶剂, 粗产物用无水乙醇重结晶, 得白色固体, 产率 81%。m. p. 271 ~ 272 °C。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ: 1.29 ~ 2.15 (m, 10H, 5CH₂), 2.29 ~ 2.35 (m, 1H, CH), 4.23 (s, 6H, 2CH₃), 7.27 ~ 7.28 (m, 2H, Ar—H), 7.65 ~ 7.70 (m, 2H, Ar—H)。元素分析(% , C₁₅H₂₁N₂ 计算值): C 50.55 (50.57), H 5.91 (5.94), N 7.88 (7.86)。

1.4 Grignard 试剂的合成

Grignard 试剂参照文献[9]的方法合成。

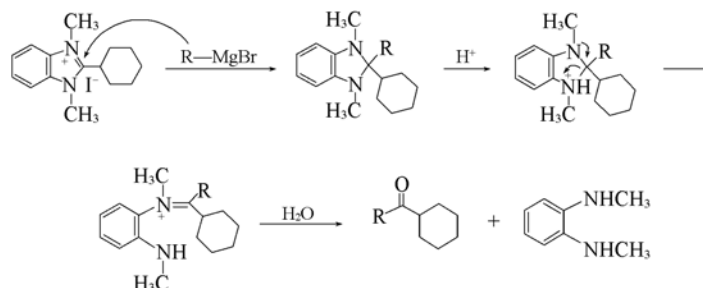
1.5 目标物环己基甲酮类化合物(3~8)的合成

将 3.6 g (0.01 mol) 2-环己基苯并咪唑碘盐的四氢呋喃溶液每隔 30 min 分批滴加到 0.015 mol Grignard 试剂的四氢呋喃和乙醚的混合溶液(THF 和 Et₂O 的体积比为 4:1) 中, 加完后于室温下搅拌反应 26 ~ 28 h, 静置后用质量分数为 5% 的盐酸溶液调节反应物的 pH 至 4 ~ 5, 在温水浴温热下搅拌 40 min 使水解完全。蒸除四氢呋喃后, 用乙醚(30 mL × 5) 萃取, 萃取液分别用质量分数为 5% 的 NaHCO₃ 溶液和水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥过夜, 减压蒸馏, 得目标化合物 3 ~ 8。

2 结果与讨论

2.1 反应机理及酮的合成

前期实验工作证实^[4], 苯并咪唑盐与 Grignard 试剂的加成-水解反应中间体是苯并咪唑烷, 苯并咪唑成盐后使 C=N 双键极化, 从而使 Grignard 试剂的亲核加成反应成为可能, 这一反应机理类似于 C=O 双键的亲核加成反应, 苯并咪唑烷在酸性条件下水解得到酮。反应机理如 Scheme 3 所示。



Scheme 3 Reaction mechanism for the preparation of CPK

化合物 3 ~ 8 的物理数据、元素分析数据及 ¹H NMR, MS 和 IR 数据分别列于表 1 和表 2。

Table 1 Physical properties and elemental analyses of compounds 3—8

Compd.	R	Appearance	Yield (%)	b. p. or m. p. /°C	Elemental analysis (% , calcd.)		
					C	H	N
3	C ₆ H ₅	Colorless solid	53	55—56 (55—57 ^[1])	82. 87 (82. 94)	8. 49 (8. 57)	—
4	CH ₃	Yellow liquid	78	114—116 (117 ^[10] ^a)	54. 80 (54. 89) ^d	5. 97 (5. 92) ^b	18. 17 (18. 29) ^b
5	CH ₃ CH ₂	Yellow liquid	77	126—128 ^a	56. 18 (56. 24) ^d	6. 33 (6. 29) ^b	17. 51 (17. 49) ^b
6	CH ₃ (CH ₂) ₃	Yellow liquid	71	171—173 (98 kPa)	78. 44 (78. 51)	11. 73 (11. 98)	—
7 ^c	C ₆ H ₅ CH ₂	Colorless oil	56	139—141 (140 ^[11]) ^d	69. 41 (69. 47) ^e	8. 11 (8. 16) ^e	16. 17 (16. 20) ^e
8	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₅	Colorless solid	51	68—70	83. 01 (83. 12)	8. 95 (8. 97)	—

a. m. p. of 2,4-dinitrophenylhydrazone; *b.* 2,4-dinitrophenylhydrazone; *c.* should be stored at low temperature under nitrogen atmosphere; *d.* m. p. of semicarbazone; *e.* semicarbazone.

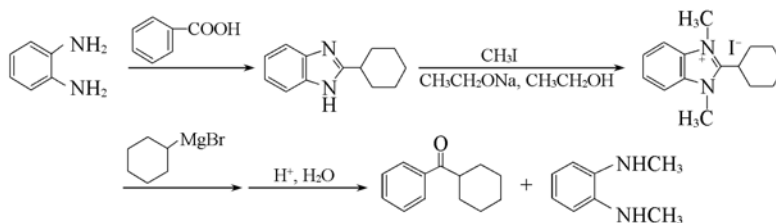
Table 2 ¹H NMR and MS data of compounds 3—8

Compd.	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz), δ	MS, <i>m/z</i>	IR, $\tilde{\nu}$ /cm ⁻¹
3	7.45—7.94 (m, 5H, Ar—H), 3.26 (m, 1H, —CH—CO—), 1.27—1.88 (m, 10H, CH ₂)	188 (M ⁺ , 16), 133 (11), 120 (6), 106 (8), 105 (100), 77 (26), 55 (9), 51 (5), 41 (6)	1668 (C=O)
4	1.32—1.83 (m, 10H, —CH ₂ —), 2.08 (s, 3H, —CO—CH ₃), 2.31 (t, 1H, —CH—CO—)	126 (M ⁺ , 35), 111 (29), 83 (100), 69 (6), 67 (13), 55 (63), 41 (43), 39 (8), 27 (11)	1710 (C=O)
5	1.03 (t, 3H, —CH ₃), 1.38—1.88 (m, 10H, —CH ₂ —), 2.29 (m, 1H, —CH—CO—), 2.48 (m, 2H, —CO—CH ₂ —)	140 (M ⁺ , 29), 111 (25), 83 (100), 67 (7), 55 (45), 41 (18), 29 (13)	1706 (C=O)
6	0.95 (t, 3H, —CH ₃), 1.34—1.82 (m, 14H, —CH ₂ —), 2.31 (m, 1H, —CH—CO—), 2.44 (t, 2H, —CO—CH ₂ —)	168 (M ⁺ , 18), 153 (5), 139 (7), 111 (18), 98 (6), 83 (100), 67 (21), 55 (41), 43 (11), 41 (16), 29 (16)	1702 (C=O)
7	1.36—1.81 (m, 10H, —CH ₂ —), 2.33 (m, 1H, —CH—CO—), 3.72 (s, 2H, —CO—CH ₂ —), 7.08—7.28 (m, 5H, Ar—H)	202 (M ⁺ , 23), 147 (8), 111 (33), 91 (100), 83 (65), 77 (16), 55 (9), 51 (5), 41 (6), 39 (13), 27 (6)	1691 (C=O)
8	1.39—1.75 (m, 10H, 5 CH ₂), 2.44 (s, 3H, Ar—CH ₃), 2.99 (m, 1H, —CH—CO—), 6.83 (m, 2H, Ar—H), 7.45 (m, 2H, Ar—H)	202 (M ⁺ , 15), 189 (20), 147 (11), 134 (18), 105 (100), 91 (86), 79 (8), 78 (19), 55 (9), 51 (8), 41 (13), 27 (7)	1669 (C=O)

2.2 模型物苯并咪唑盐 2 位取代基对酮收率的影响

苯并咪唑盐是四氢叶酸辅酶很好的模型物. 实验结果表明, 2-环己基苯并咪唑盐与位阻较小的 Grignard 试剂的反应易于发生. 同时, 与芳香基 Grignard 试剂反应得到酮的收率较低. 这是由于芳香基 Grignard 试剂中苯环对于电子的共轭效应, 其亲核性减弱, 同时还产生了位阻效应.

沿用本合成思路, 选用苯甲酸与邻苯二胺经环化、季铵化来构筑类似的模型物 2-苯基苯并咪唑盐作为四氢叶酸辅酶模型, 环己基 Grignard 试剂与之亲核加成, 然后酸性水解合成目标酮 CPK. 合成线路如 Scheme 4 所示.

**Scheme 4 Synthesis routes of CPK from benzoic acid**

采用本路径合成 CPK 的产率极低, 仅为 12%, 其主要原因是苯并咪唑盐 2 位取代基的影响, 除位阻效应外, 当苯基通过 2 位与极化 C=N 键中显电正性的碳原子直接相连时, 共轭效应使 C=N 键中的碳原子正电性减弱, 不利于 Grignard 试剂的亲核加成反应.

2.3 溶剂对酮收率的影响

苯并咪唑盐作为四氢叶酸辅酶模型转移碳单元合成酮的实验结果表明, 四氢咪唑和乙醚以一定的

体积比混合作溶剂时产率较高(见表3), 即体积比为1:4为最佳.

Table 3 Effect of proportion between Et₂O and THF on the yield of CPK

V(Et ₂ O)/V(THF)	3:1	2:1	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5	1:6
Yield(%)	38.2	42.1	46.9	47.4	51.2	53.0	52.1	51.3

3 结 论

新型模拟四氢叶酸辅酶转移一碳单元仿生合成环己基甲酮类化合物的条件温和, 操作简便, 两步反应中间体不需要分离可以“一锅”完成. 副产物可循环转化为模型原料, 实现对碳单元的高效转移. 此方法适用性和推广性很强, 对一些结构特殊和有重要实用价值的酮是一种重要的新合成方法.

参 考 文 献

- [1] Harfenist M., Mafnien E. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1956, **78**(5): 1060—1065
- [2] Yoshinao T., Hirofumi O., Yoshimi Y., *et al.*. Tetrahedron Lett. [J], 1983, **24**(36): 3869—3872
- [3] Bare T. M., House H. O. . Organic Syntheses[J], 1969, **49**: 81—85
- [4] Charles H., Tilford M. G., Van Campen. . J. Am. Chem. Soc. [J], 1954, **76**(9): 2431—2441
- [5] Bier ugel H., Plemp R., Hiemstra H. C., *et al.*. Tetrahedron[J], 1983, **39**(23): 3971—3979
- [6] SHI Zhen(史真), GU Huan(顾焕). Science in China, Series B(中国科学, B辑)[J], 1996, **26**(5): 403—408
- [7] SHI Zhen(史真), LU Lin-Gang(卢林纲), WANG Yun-Xia(王云侠). Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J], 2001, **22**(8): 1352—1354
- [8] Felix M. R., Uzma R., Anthony G., *et al.*. Organic Letters[J], 2001, **3**(17): 2673—2676
- [9] Relles H. M. . J. Org. Chem. [J], 1969, **34**(11): 3687—3689
- [10] Bunce S. C., Clemans S. D., Bennett B. A. . J. Org. Chem. [J], 1975, **40**(7): 961—963
- [11] Krapcho A. P., Kashdan D. S., Jahngen E. D., *et al.*. J. Org. Chem. [J], 1977, **42**(7): 1189—1194

Novel Method for Biomimetic Synthesis of Cyclohexyl Ketone Compounds

LI Jian-Li, YIN Wen-Ting, ZHANG Jin, GUO Yuan,
WU Xiang-Long, BAI Yin-Juan, SHI Zhen*

(Department of Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069, China)

Abstract The tetrahydrofolate coenzyme is the methyl source of the methylation for many materials (including the DNA and RNA) in the living body to transfer one carbon unit for the biosynthesis and metabolism. On the basis of the one-carbon unit transfer reaction of tetrahydrofolate coenzymes, six cyclohexyl ketone compounds were synthesized successfully with benzimidazolium salt as the tetrahydrofolate coenzyme model at formic acid oxidation level and Grignard reagent as a nucleophile to which one carbon unit was transferred *via* addition-hydrolysis reaction. Their structures were characterized by elemental analysis, ¹H NMR, IR and MS spectra. A novel method for the convenient biomimetic synthesis of cyclohexyl ketone compounds was provided. The reaction mechanism and the effects of reaction conditions on the yield were investigated.

Keywords Cyclohexyl ketone compound; Tetrahydrofolate coenzyme model; Benzimidazolium salt; Grignard reagent; Biomimetic synthesis

(Ed. : J, H, Z)