

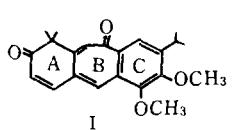
2,2-二甲基-4-环己烯-1,3-二酮的合成

屠树滋 施欣忠 吴才郁¹ 沈文斌¹ 华维一

(有机化学教研室;¹江苏省理化测试中心)

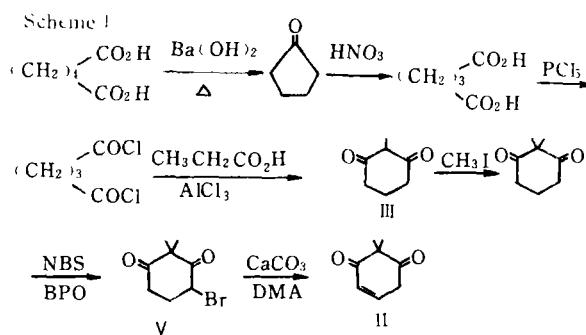
关键词 美丽红豆杉素 B; 2,2-二甲基-4-环己烯-1,3-二酮

美丽红豆杉素 B (Taxamairin B, I) 是从美

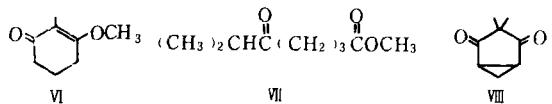


丽红豆杉茎皮中分离获得的化学成分之一, 对肝癌细胞有一定的抑制作用^[1]。我们曾报道了 C 环部分的中间体 3-异丙基-4,5-二甲氧基苯乙酮缩酮的合成^[2]。

2,2-二甲基-4-环己烯-1,3-二酮 (II) 是全合成美丽红豆杉素 B 的中间体之一。Hart^[3]在研究 6,6-二甲基-4,5-环氧-2-环己烯酮的光化学重排时, 作为少量的副产物曾分离得到 (II), 但其制备方法尚未见文献报道。我们用己二酸为起始原料, 经过七步反应制得该化合物合成路线见 Scheme 1:



在合成化合物 IV 时, 用 $\text{CH}_3\text{I}-\text{CH}_3\text{OK}-\text{CH}_3\text{OH}$ ^[4] 或 $\text{CH}_3\text{I}-\text{K}_2\text{CO}_3-\text{CH}_3\text{OH}$ ^[5] 为甲基化试剂, 主要得到氧烷基化产物 VI 及开环产物 VII, 而 IV 的收率很低。我们改用 $\text{CH}_3\text{I}-\text{t-BuOK-t-BuOH}$ 或 $\text{CH}_3\text{I}-\text{K}_2\text{CO}_3-\text{DMF}$ 反应, 收率分别为 36.0% 及 78.3%。



制备化合物 V, 采用 N -溴代丁二酰亚胺 (NBS) 和少量过氧化苯甲酰 (BPO) 进行溴化, 与不加 BPO 引发的文献方法^[4]相比, 反应温度低, 重复性好, 收率略高。化合物 V 用 t-BuOK-t-BuOH 处理, 主要得 3,3-二甲基双环 [3.1.0]-2,4-己二酮 (VIII)^[4]。我们采用三乙胺或二环己基乙基胺脱溴化氢, 但没有成功; 以碳酸钙为碱, N,N -二甲基乙酰胺 (DMA) 为溶剂脱溴化氢, 获得了预期的产物 II。

实验部分

熔点仪为 WL-1 型显微熔点测定仪, 温度计未校正。红外光谱仪为 Shimadzu IR-400。核磁共振仪为 JEOL-90Q, 以 TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂。质谱仪为 Nicolet FTMS-2000, EI 源。柱层析硅胶 (青岛海洋化工厂分厂) 为 100-200 目。
2,2-二甲基-1,3-环己二酮 (III) 的制备

环己酮、戊二酸、戊二酰氯及化合物 III 的制备分别参考文献^[7-10]。起始原料为己二酸, 四步总收率为 7.2%。粗品用水重结晶, 得白色晶体: mp 198-203°C (Lit^[10] 204-6°C); IR (KBr) ν 3200-2600 (br. m, 烯醇 OH), 1560, 1350, 1250, 1080 cm^{-1} ; ^1H NMR δ 1.56 (s, 3H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 1.85 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-CH}_2$), 2.25 (t, 4H, J=7.0 Hz, $\text{C}_1\text{-CH}_2$, $\text{C}_6\text{-CH}_2$), 5.10-7.15 (br. s, 烯醇化 OH)。

2,2-二甲基-1,3-环己二酮 (IV) 的制备

a. 以 $\text{CH}_3\text{I}-\text{t-BuOK-BuOH}$ 为甲基化试剂: 将金属钾

1.3 g,投入到无水 t-BuOH 20 ml 中,钾消失后,加入化合物Ⅲ 1.1 g 和 DMF 16 ml,搅拌,缓缓滴加 CH₃I 2.1 ml。加毕升温至 80℃ 反应 4~5 h,反应结束后,冷至室温,滤出固体,母液浓缩至一半,加入两倍量水,用 CHCl₃ 提取 6 次。合并提取液,5% Na₂CO₃ 水溶液洗涤 3 次,水洗至中性,无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤,浓缩得红棕色油状物。柱层析,石油醚-乙酸乙酯(2:1)洗脱,浓缩得油状物(1.8 g, 36.0%)。固化后为白色晶体;mp 32~34℃ (Lit^[1] 38~40℃); IR (Liquid film) ν 1730, 1700 cm⁻¹; ¹H NMR δ 1.30(s, 6H, C₅-2CH₃), 1.94(br. quintet, 2H, C₅-CH₂), 2.70(t, 4H, J=7.5 Hz, C₁-CH₂, C₆-CH₂)。

b. 以 CH₃I-K₂CO₃-DMF 为甲基化试剂:将化合物Ⅲ 12.3 g, 无水 DMF 150 ml, 无水 K₂CO₃ 13.5 g, CH₃I 6.1 ml 搅拌回流 6 h。补加 CH₃I 6.1 ml, 继续反应 6 h, 冷却, 滤出固体, 减压蒸去 DMF, 加入水 100 ml, 用 CHCl₃ 提取, 5% Na₂CO₃ 水溶液洗涤, 水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤、浓缩、减压蒸馏, 收集 105~180℃ / 2.0 kPa (15 mmHg) 馏分(11.0 g, 78.3%)。冷却得白色晶体;mp 34~36℃。

4-溴-2,2-二甲基-1,3-环己二酮(V)的制备

将化合物 VI 0.77 g, NBS 1.3 g, 无水 CCl₄ 12 ml 及纯化过的 BPO 0.1 g 在 N₂ 流保护下回流反应 30 min, 补加 NBS 0.3 g 及 BPO 少许, 继续反应 30 min。反应液放冷, 滤出固体, 滤饼用 CCl₄ 洗涤多次。母液浓缩, 硅胶柱层析, 用石油醚-乙酸乙酯(4:1, 3:1, 2:1)梯度洗脱, 得淡黄色固体(0.5 g, 54.2%);mp 55~57℃ (Lit^[1] 60~62℃); IR (KBr) ν 1700, 1295 cm⁻¹; ¹H NMR δ 1.30(s, 3H, C₂-CH₃), 1.43(s, 3H, C₂-CH₃), 2.15~2.60(m, 2H, C₆-CH₂), 2.67~3.14(m, 2H, C₅-CH₂), 4.69(dd, 1H, J=7.0 Hz, J=3.5 Hz, C₁-CH₂)。

2,2-二甲基-4-环己烯-1,3-二酮(II)的制备

将固体 CaCO₃ 0.92 g, 无水 DMA 5 ml 在 N₂ 流存在下搅拌回流 5 min, 加入化合物 V 0.5 g (溶于 DMA 3 ml

中), 在 120℃ 反应 1 h, 放冷, 加一倍量水, 乙醚提取, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤、浓缩, 柱层析, 用石油醚-乙酸乙酯(4:1, 3:1, 2:1)洗脱, 浓缩后得桔黄色油状物(0.1 g, 37.8%); IR (Liquid film) ν 1720, 1675, 1640 (w) cm⁻¹; ¹H NMR δ 1.31(s, 6H, C₅-2CH₃), 3.36(dd, 2H, J=5.3 Hz, J=3.0 Hz, C₆-CH₂), 6.23(dt, 1H, J=10 Hz, J=3.0 Hz, C₁, -CH=), 7.05(dt, 1H, J=10 Hz, J=5.5 Hz, C₅, -CH=); MS m/z 138(M⁺), 110, 95, 70(100), 68。

致谢 杨金霞、蔡航参加了部分合成工作。

参考文献

- 梁敬钰, 闵知大, 水野瑞夫. 美丽红豆杉二萜的研究. 化学学报, 1988; 46(1): 21.
- 屠树滋, 施欣忠, 蒋建勤等. 3-异丙基-4,5-二甲氧基苯乙酮缩酮的合成. 中国药科大学学报, 1990; 21(5): 291.
- Hart H, Peng CT, Shih EM. New photoisomerization paths for epoxy-2,4-cyclohexadienones and a general mechanistic scheme for the photoisomerization of α, β-unsaturated γ, δ-epoxyketones. *J Org Chem*, 1977; 42(23): 3635.
- Stetter H, Sandhagen HJ. über den Verlauf der Dehydrobromierung bei 4-Brom-2,2-dimethyl-cyclohexandion-(1,3). *Chem Ber*, 1967; 100(9): 2837.
- Swaminathan S, Ramachandran S, Sankarappa SK. An unusual 1,4-bridging in a cyclohexane ring via an acetylenic function. *Tetrahedron*, 1964; 20(5): 1119.
- Spencer TA, Hall AL, von Reyn CF. Pyrolytic ring contraction of 2-acetoxy-2-methylcyclohexane-1,3-diones. *J Org Chem*, 1968; 33(9): 3369.
- Thorpe JF, Kon GAR. Cyclopentanone. *Org Syn Coll* (1), 1932; 196.
- Field KW, Shields JP, Standard JM, et al. The nitric acid oxidation of selected alcohols and ketones. *J Chem Edu*, 1985; 62(7): 637.
- Marvel CS, Casey DJ. Preparation of polymers containing pyridine units from polyvinyl ketones. *J Org Chem* 1959; 24: 961.
- Schick H, Lehmann G, Hilgetag G. Synthesis of 2-alkyl-1,3-cycloalkanediones by Friedel-Crafts acylation. *Angew Chem Internat Edit*, 1967; 6(1): 80.

Synthesis of 2,2-Dimethyl-4-Cyclohexene-1,3-Dione

Tu Shuzi, Shi Xinzong, Wu Caiyu¹, Sheng Wenbin¹, Hua Weiyi

Department of Organic Chemistry; ¹Physico-chemical Testing Center of Jiangsu Province

2,2-Dimethyl-4-cyclohexene-1,3-dione (III) is an important intermediate for the total synthesis of Taxamairin B. A new synthetic route was designed. The compound III was obtained by methylation, bromination and dehydrobromination of 2-methyl-1,3-cyclohexanedione (IV), which was prepared from adipic acid.

Key words Taxamairin B; 2,2-Dimethyl-4-cyclohexene-1,3-dione