

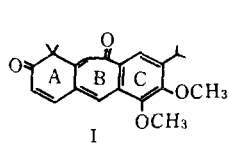
2,2-二甲基-4-环己烯-1,3-二酮的合成

屠树滋 施欣忠 吴才郁¹ 沈文斌¹ 华维一

(有机化学教研室; 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

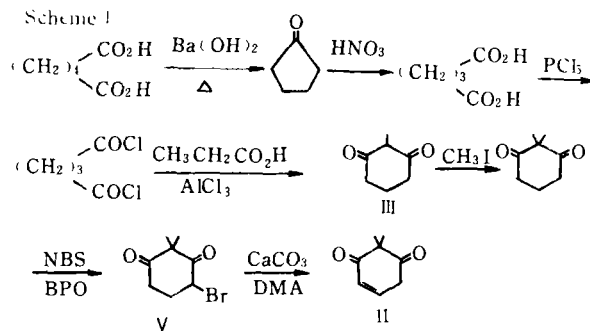
美丽红豆杉素 B (Taxamairin B, I) 是从美



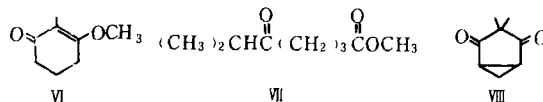
丽红豆杉茎皮中分离获得的化学成分之一, 对肝癌细胞有一定的抑制作用^[1]。我们曾报道了

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, 主要得到烷烷基化产物 VI 及开环产物 VII, 而 IV 的收率很低。我们改用 $\text{CH}_3\text{I}-t\text{-BuOK}-t\text{-BuOH}$ 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 Δ -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 $t\text{-BuOK}-t\text{-BuOH}$ 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-甲基-1,3-环己二酮 (III) 的制备

环戊酮、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} ; $^1\text{H NMR}$ δ 1.56 (s, 3H, C_2-CH_3), 1.85 (m, 2H, C_5-CH_2), 2.25 (t, 4H, $J=7.0$ Hz, C_1-CH_2 , C_6-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 $\text{CH}_3\text{I}-t\text{-BuOK}-t\text{-BuOH}$ 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 CH_3I 2.1 ml。加毕升温至 80°C 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 CHCl_3 提取 6 次。合并提取液,5% Na_2CO_3 水溶液洗涤 3 次,水洗至中性,无水 Na_2SO_4 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 $32-34^\circ\text{C}$ ($\text{Lit}^{[1]}$) $38-40^\circ\text{C}$; IR (Liquid film) ν 1730, 1700 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ δ 1.30 (s, 6H, C_2 - 2CH_3), 1.94 (br. quintet, 2H, C_5 - CH_2), 2.70 (t, 4H, $J=7.5$ Hz, C_1 - CH_2 , C_6 - CH_2)。

b. 以 CH_3I - K_2CO_3 -DMF 为甲基化试剂:将化合物Ⅲ 12.3 g,无水 DMF 150 ml,无水 K_2CO_3 13.5 g, CH_3I 6.1 ml 搅拌回流 6 h,补加 CH_3I 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 CHCl_3 提取,5% Na_2CO_3 水溶液洗涤,水洗,无水 Na_2SO_4 干燥。过滤、浓缩、减压蒸馏,收集 $105-180^\circ\text{C}/2.0$ kPa (15 mmHg)馏分(11.0 g, 78.3%)。冷却得白色晶体;mp $34-36^\circ\text{C}$ 。

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 CCl_4 12 ml 及纯化过的 BPO 0.1 g 在 N_2 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 CCl_4 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 $55-57^\circ\text{C}$ ($\text{Lit}^{[1]}$) $60-62^\circ\text{C}$; IR (KBr) ν 1700, 1295 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ δ 1.30 (s, 3H, C_2 - CH_3), 1.43 (s, 3H, C_2 - CH_3), 2.15-2.60 (m, 2H, C_6 - CH_2), 2.67-3.14 (m, 2H, C_5 - CH_2), 4.69 (dd, 1H, $J=7.0$ Hz, $J=3.5$ Hz, C_1 -CH)。

2,2-二甲基-4-环己烯-1,3-二酮(Ⅱ)的制备

将固体 CaCO_3 0.92 g,无水 DMA 5 ml 在 N_2 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°C 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 Na_2SO_4 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} ; $^1\text{H NMR}$ δ 1.31 (s, 6H, C_2 - 2CH_3), 3.36 (dd, 2H, $J=5.3$ Hz, $J=3.0$ Hz, C_6 - CH_2), 6.23 (dt, 1H, $J=10$ Hz, $J=3.0$ Hz, C_1 -CH=), 7.05 (dt, 1H, $J=10$ Hz, $J=5.5$ Hz, C_5 -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; **8**(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