

樟脑型  $\beta$ -二羰基化合物的合成\*

马丹丹, 张洪彬

(云南大学药学院, 云南昆明 650091)

摘要: 天然樟脑在  $-83\text{ }^\circ\text{C}$  条件下与苯甲醛的羟醛缩合产物经过 Swern 氧化得到手性  $\beta$ -二羰基化合物。关键词: 樟脑; 手性;  $\beta$ -二羰基化合物; 合成

中图分类号: O 624.4 文献标识码: A 文章编号: 0258-7971(2003)05-0446-03

$\beta$ -二羰基化合物的合成及应用研究一直是有机化学学科的一个重要研究领域<sup>[1~5]</sup>。由于  $\beta$ -二羰基化合物在溶液中存在烯醇式互变异构, 而烯醇式异构体的羟基氢又能被金属阳离子取代形成一个稳定的六元环状结构, 所以在配位化学中  $\beta$ -二羰基化合物是使用最为广泛的 1 类配体<sup>[6]</sup>。近年来手性  $\beta$ -二羰基化合物与镧系金属离子配合而作核磁共振波谱分析的手性位移试剂已得到广泛的应用<sup>[7]</sup>。随着立体选择性合成在药物合成中日益重要, 手性配体的设计、合成, 手性催化剂在有机合成中的应用研究已成为化学学科的一个热点<sup>[8]</sup>。

本文尝试以天然樟脑为原料制备手性  $\beta$ -二羰基化合物(2)。最初, 我们设计使用吗啡啉与天然樟脑进行烯胺化反应, 再与苯甲酰氯反应得到  $\beta$ -二羰基产物。但第一步烯胺化反应未能实现, 改用 1-甲基哌嗪在甲苯中回馏分水仍无法生成烯胺, 我们推测可能是由于樟脑位阻太大的缘故。之后我们改变合成方法, 采用强碱在羰基  $\alpha$  位上产生碳负离子, 再进攻氯甲酸乙酯。分别尝试了室温、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  和  $-83\text{ }^\circ\text{C}$  几种温度及不同的反应条件, 获得的产物经波谱鉴定均得到氧酰化合物(3), 而未能得到预计的  $\beta$ -二羰基产物。最后我们采用苯甲醛先进行羟醛缩合, 然后再氧化羟基生成  $\beta$ -二酮的方法成功地合成了  $\beta$ -二羰基化合物(2)(图 1)。一般羟醛缩合的条件例如: 碳酸钾, 甲醇; 叔丁醇钾, 甲苯; 氯化钠, 四氢呋喃等等, 均不能获得所需中间产物

(1)。最佳条件是使用二异丙基胺基锂(LDA)为碱, 在  $-83\text{ }^\circ\text{C}$  条件下与苯甲醛缩合<sup>[9]</sup>。得到中间体(1)后, 再经过一步 Swern 氧化反应<sup>[10]</sup>, 最终得到手性  $\beta$ -二羰基化合物(2)。值得一提的是常用的铬酸盐氧化法易导致脱水, 形成  $\alpha, \beta$ -不饱和酮, 而不适用于化合物(1)的氧化。化合物(1)和(2)的结构均经红外光谱(IR), 核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H NMR), 核磁共振碳谱(<sup>13</sup>C NMR)及质谱(MS)得到验证。

此目标化合物的合成尚未见他人报道, 其合成路线亦是在多次尝试中摸索出来的。手性原料为便宜易得的天然樟脑, 并获得了较好的产率, 具有一定的实用性。目前该樟脑手性配体与金属离子的络合工作正在进行之中。

## 1 仪器和原料

Bruker Avance-300 MHz 核磁共振仪, 氘代氯仿作溶剂, TMS 为内标; Trace-2000-MS 气相色谱质谱联用仪; Thermo Nicolet AVATAR 360 FT-IR 红外光谱仪; 天然樟脑、二异丙基胺基锂(LDA)、草酰氯(均由 Acros 公司购买); 苯甲醛(分析纯); 二甲亚砜(分析纯); 三乙胺(分析纯); 四氢呋喃、二氯甲烷(均为分析纯, 经无水干燥处理)。

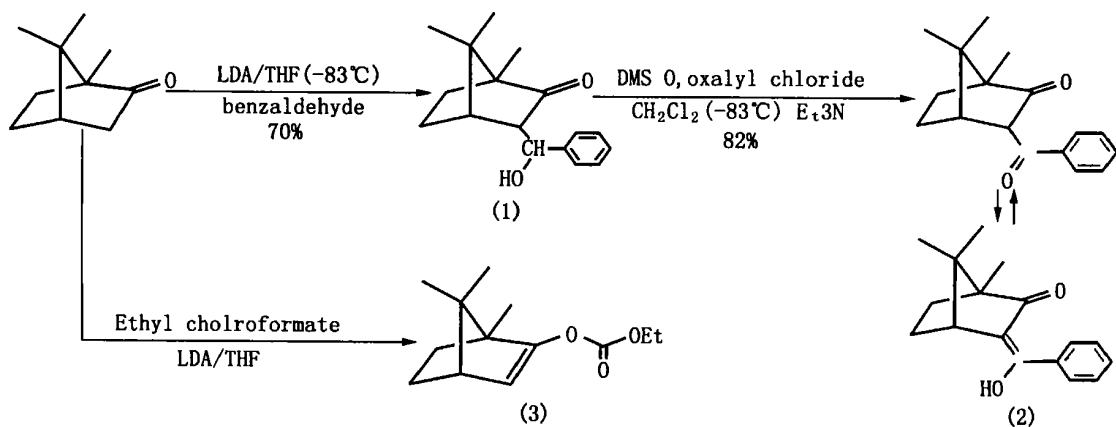
## 2 实验步骤

2.1 化合物(1)的合成 用 2 000 mL 圆底烧瓶称取 15.2 g 的天然樟脑, 在氮气保护的条件下, 加入

\* 收稿日期: 2003-03-05

基金项目: 云南省自然科学基金资助项目(2000B002R); 云南省科技厅国际合作基金资助项目(2002GH04)。

作者简介: 马丹丹(1978-), 女, 河北人, 硕士, 主要从事药物合成、不对称合成方面的研究。

图1 樟脑型 $\beta$ -二羰基化合物的合成路线Fig. 1 Synthesis of chiral  $\beta$ -dolapme

600 mL 的无水四氢呋喃(THF). 然后将实验体系的温度控制在 $-83^{\circ}\text{C}$ , 搅拌 10 min 后, 加入 60 mL 浓度为 2 mol/L 的二异丙基胺基锂(LDA), 充分搅拌 20 min 后, 再加入 15 mL 苯甲醛, 搅拌 60 min 后加入 300 mL 水终止反应. 待恢复至室温后, 用乙醚萃取 5 次后干燥浓缩, 经硅胶柱层析分离得到白色固体 17.28 g, 产率为 66.98%. 回收原料 4.8 g, 扣除原料产率为 97.9%.  $R_f = 0.4$  ( $V$ (石油醚):  $V$ (乙酸乙酯) = 8:1).

**2.2 化合物(2)的合成** 用 1000 mL 圆底烧瓶称取 13.36 g 草酰氯并加入 360 mL 无水二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )溶解, 在 $-83^{\circ}\text{C}$ 搅拌, 再称取 16.42 g 二甲亚砜(DMSO)溶于 90 mL 二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 慢慢加入烧瓶中, 在 $-83^{\circ}\text{C}$ 搅拌 15 min 后, 称取化合物(1) 17.28 g, 溶于 120 mL 二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 慢慢加入反应烧瓶中, 继续在 $-83^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 min 后加入 59.5 mL 三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ ), 将温度逐渐恢复到室温, 搅拌 5 h, 加水 60 mL 停止反应, 用二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )萃取, 稀盐酸洗涤溶液至中性(除三乙胺), 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后浓缩, 并经硅胶柱层析分离得到红色固体 14.16 g, 产率为 82.3%.  $R_f = 0.6$  ( $V$ (石油醚):  $V$ (乙酸乙酯) = 8:1).

### 3 化合物的波谱数据及分析

**3.1 化合物(1)的波谱分析** IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr 压片): 3 520, 2 950, 1 710, 1 494, 1 455, 1 410, 1 995, 1 370, 1 330, 1 295, 1 200, 1 100, 1 070, 1 045, 1 015, 910, 870, 760, 740, 700;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32(5 H, m, 苯环的 5 个

H), 4.89(1 H, d,  $J = 9.9$  Hz, 羟基  $\alpha$ -C 上的 H), 4.55(1 H, s, 钝峰, -OH), 2.25(1 H, d,  $J = 9.9$  Hz, 羰基  $\alpha$ -H), 1.87(1 H, m), 1.60(3 H, m), 1.25(1 H, m), 1.04(3 H, s, Me-H), 0.95(3 H, s, Me-H), 0.90(3 H, s, Me-H);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  223.8(羰基-C), 142.4, 129.1, 128.6, 127.5(6 个苯环-C), 77.0(羟基-C), 61.6, 59.0, 47.5, 46.2, 29.9, 29.6, 22.9, 21.0, 9.8;

EI-MS ( $m/z$ ): 258 ( $M^+$ , 10%), 152(100), 137(45), 124(65), 109(50), 95(35), 83(20), 77(25), 67(10), 55(20), 41(20).

**3.2 化合物(2)的波谱分析** IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ , KBr 压片): 2 966, 1 666, 1 614, 1 595, 1 491, 1 444, 1 348, 1 174, 1 105, 1 073, 1 033, 824, 795, 775, 700;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.41(H, S), 7.66(2 H, m, 苯环上的 3 个 H), 7.44(3 H, m, 苯环上的 2 个 H), 2.84(1 H, d,  $J = 3.8$  Hz), 2.16(1 H, m), 1.78(1 H, m), 1.59(2 H, m), 1.02(3 H, s, Me-H), 0.93(3 H, s, Me-H), 0.81(3 H, s, Me-H);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  213.9(樟脑环上的羰基-C), 162.4(邻苯-C), 131.0, 129.0, 128.4, 116.0(6 个苯环-C), 58.3, 50.7, 49.0, 31.6, 31.2, 27.7, 20.9, 19.4, 9.5;

EI-MS ( $m/z$ ): 256 ( $M^+$ , 34%), 241(8), 228(20), 213(18), 147(23), 135(10), 105(100), 95(12), 77(40), 55(15), 41(15).

$[\alpha]_D^{20} + 158.33$  ( $c = 0.06$ , 丙酮).

## 参考文献:

- [1] VAN LEEUWEN P W N M. Acetylacetone as a ligand in nickel(II) perchlorate[J]. Recl Trav Chim Pays Bas, 1968, 87: 396—412.
- [2] ALLRED A L, THOMPSON D W. Adducts of group IV tetrahalides and  $\beta$ -diketones[J]. Inorg Chem, 1968, 7: 1196—1199.
- [3] PEARSON R G, ANDRSON O P. Rates and mechanism of formation of mono(acetylacetonato) copper(II) ion in water and methanol[J]. Inorg Chem, 1970, 9: 39—45.
- [4] BLANCO C A, HYNES M J. Catalysis of the deprotonation of  $\beta$ -diketones during formation of the 1:1 metal complexes[J]. Can J Chem, 1992, 70: 2285—2293.
- [5] FERY-FORGUES S, LAVABRE D, ROCHAL A D. Strong interaction between a fluorescent  $\beta$ -diketone derivative and alkali and alkaline earth cations in solution studied by spectrophotometry[J]. New J Chem, 1998, (10): 1531—1538.
- [6] WIKINSON G. Comprehensive coordination chemistry ed[M]. Oxford: Pergamon Press, 1978.
- [7] PARKER D. NMR determination of enantiomeric purity[J]. Chem Rev, 1991, 91: 1441—1457.
- [8] NOYORI R. Asymmetric catalysis: science and opportunities (Nobel lecture)[J]. Angew Chem Int Ed, 2002, 41: 2008—2022.
- [9] SAITO S, HATANAKA K, KANO T, et al. Diastereoselective Aldol reaction with an acetate enolate: 2,6-bis(2-isopropylphenyl)-3,5-dimethylphenol as an extremely effective chiral auxiliary[J]. Angew Chem Int Ed, 1998, 37(24): 3378—3381.
- [10] MANCUSO A J, SWERN D. Activated dimethyl sulfoxide: useful reagents for synthesis[J]. Synthesis, 1981, (3): 165—185.

Synthesis of  $\beta$ -diketone from D-(+)-camphor

MA Dair dan, ZHANG Hong-bin

(The School of Pharmacy, Yunnan University, Kunming 650091, China)

**Abstract:** A chiral  $\beta$ -diketone compound was synthesized from D-(+)-camphor through Aldol reaction followed by Swern oxidation. The target compound was obtained in good yield and was characterized by IR,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$  and MS.

**Key words:** camphor; chiral;  $\beta$ -diketone; synthesis

\*\*\*\*\*

(上接第 445 页)

Studies on antioxidative activity and stability  
of the extracts of *Acer truncatum* leave

HUANG Xiang-zhong, LI Cong, GU Kun, CHEN Yuar-teng, CHEN Wei-xian

(Department of Applied Chemistry, Yunnan University, Kunming 650091, China)

**Abstract:** Antioxidative substances of *Acer truncatum* leave were extracted with 70% ethanol. Their antioxidative activities were assayed by microbiological paper method and DPPH method. The effects of light, heat, pH and sodium chloride on the stabilities of these antioxidative substances were also studied. It was found that the total flavonoid of the extracts of *Acer truncatum* leave showed strong scavenging effects on DPPH radical and the  $^1\text{O}_2$  produced from microbiological paper system. The extracts were resistant to heat and light and the solution of could exist stably in acidic medium and sodium chloride.

**Key words:** *Acer truncatum*; antioxidative activity; microbiological paper method; 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl free radical