

β -烯胺酮类化合物的合成与结构鉴定

刘丰收, 申东升, 邓爵安, 谭诚

(广东药学院 医药化工学院, 广东 广州 510006)

摘要:目的 研究合成烯胺酮类化合物的新路线。方法 以含活泼甲基、亚甲基的酮为原料,以甲酸乙酯为羰基化试剂,得到多一个醛羰基的酮,再与二甲胺盐酸盐作用,在室温下反应,合成了9个 β -烯胺酮类化合物。结果 目标化合物经红外光谱、质谱、核磁共振氢谱和单晶衍射确证了结构。结论 合成路线起始原料便宜,改进后的工艺操作简单,适合大批量生产。

关键词: β -烯胺酮; 碳负离子; 甲酰化

中图分类号: R914 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1006-8783.2011.01.007

文章编号: 1006-8783(2011)01-0027-04

Synthesis and identification of β -Enamino ketones

LIU Feng-shou, SHEN Dong-sheng, DENG Jue-an, TAN Cheng

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou, Guangdong 510006, China)

Abstract: **Objective** To establish a new route for the synthesis of β -Enamino ketone. **Methods** 9 β -Enamino ketones were synthesized at room temperature, using α -methyl ketones as starting materials, via two steps reaction of formylation and ketone-amine condensation. **Results** The structures of title compounds were confirmed by IR, MS and $^1\text{H-NMR}$ and XRD analysis. **Conclusion** The improved procedure has the advantage of low costing of starting material, and the convenient simple route, which is suitable for large scale of production.

Key words: β -Enamino ketone; carbanion; formylation

烯胺酮类化合物是一组多功能的合成子,在有机合成中具有非常重要的应用:是合成吡啶、吡咯、吲哚、唑烷、嘧啶酮、喹啉等含氮杂环化合物的关键中间体^[1-4];在合成3-氨基糖衍生物类化合物、生物碱类化合物、 β -氨基衍生物类化合物中有重要的应用^[4,5];氮原子和氧原子的存在使烯胺酮类化合物可以与主族金属或过渡金属形成六元配合物结构,从而成为一类潜在的金属有机配体^[6-9]。另外,烯胺酮类化合物本身还具有非常广泛的药理活性,尤其是芳胺类烯胺酮类化合物,具有抗惊厥、抗疟疾、抗病毒和治疗心血管疾病作用^[10-11]。

目前有关烯胺酮类化合物的制备方法主要包括下面几种方法:(1)以 β -二酮为反应底物在路易斯

酸催化下与芳香胺或者脂肪胺反应制备^[12-13];(2)以氨基乙缩醛与酮反应制备,反应多在二甲苯的回流下完成^[14-15];(3)以端基炔烃、酰氯以及胺盐为原料经加成反应制备^[16]。但是,以上报道的合成路线都存在原料价格昂贵,反应条件苛刻,反应时间较长等缺点^[17]。

本文以含活泼甲基或亚甲基的酮为底物,经2步反应制备了9个烯胺酮类化合物,并对所制备的化合物进行结构鉴定。其中化合物2~5为本文首次合成,化合物1、6~9见文献^[14-16,19]。该路线具有操作方便,条件温和,试剂便宜,产率高等优点,具有潜在的应用价值。烯胺酮类化合物的合成路线见图1。

收稿日期: 2010-11-29

基金项目: 广州市番禺区科技攻关项目资助(2010-z-13-1)

作者简介: 刘丰收(1981-),博士,从事有机及高分子合成,Email: fengshou2004@126.com; 通讯作者: 申东升(1961-),教授,硕士生导师,从事有机合成研究,Email: sds8@163.com。

网络出版时间: 2011-01-21 16:21 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1413.R.20110121.1621.010.html>

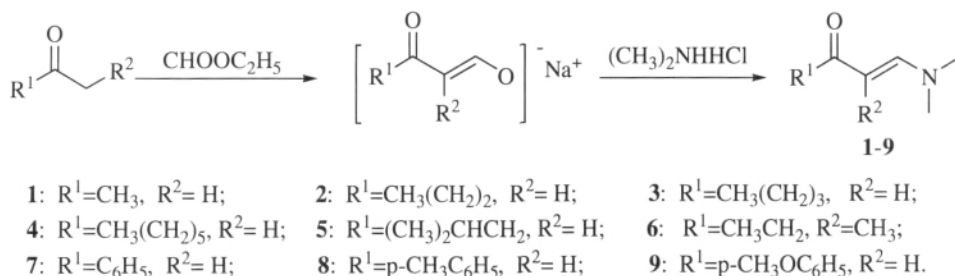


图 1 烯胺酮类化合物的合成路线

Figure 1 Synthesis of β -Enamino ketones

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

X-4 数字显示显微熔点测定仪; WQF-410F 红外光谱仪 (先德科技仪器有限公司), 溴化钾压片; Acquity UPLC-Q-ToF Micro 质谱仪 (美国 Waters 公司), 电子轰击; 500 MHz 全数字化超导核磁共振谱仪 (瑞士 Bruker 公司), TMS 作为内标, CDCl_3 作溶剂; Bruker SMART 1000CCD X-Ray 四圆衍射仪, 单晶结构用直接法 (SHELXTL) 解析。

甲酸甲酯、丙酮、丁酮、无水乙醚、石油醚、金属钠: 分析纯, 广州光华试剂有限公司; 2-戊酮、2-庚酮、2-辛酮、4-甲基-2-庚酮、苯乙酮、对甲基苯乙酮、对甲氧基苯乙酮: 化学纯, 阿拉丁试剂有限公司; 二甲胺盐酸盐: 工业级, 上海元越化工有限公司。

1.2 实验步骤

1.2.1 3-羰基烯醇钠盐的制备

向装有滴液漏斗、搅拌器和冷凝管的 250 mL 的三口瓶中加入乙醇钠 13.6 g (0.2 mol), 无水乙醚 100 mL。在 0 °C 冰水浴条件下, 缓慢滴加底物酮 0.2 mol 与甲酸乙酯 32 mL (0.6 mol) 的混合液, 30 min 内滴加完毕。然后将温度升至室温, 在此温度下继续搅拌 5 h。得白色烯醇盐乙醚混悬液。

1.2.2 N,N -二甲胺基烯酮的制备

室温搅拌下向第一步反应的混悬液中滴加二甲胺盐酸盐 20.0 g (0.25 mol) 与水 50 mL 的溶液, 约 30 min 内滴加完毕。室温下继续搅拌 2 h, 终止反应。分液, 水层用乙醚 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂, 油泵减压蒸馏或者石油醚重结晶纯化产品。

1.2.3 结构鉴定

化合物 1: bp 101 ~ 102 °C (666.6 Pa); 收率: 74.5%; MS (FAB) m/z : 114.094 3; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3Cl) δ : 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.88 - 3.16 [d,

6H, $N(\text{CH}_3)_2$] 4.97 - 5.01 (dd, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$), 7.39 - 7.43 (dd, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$); IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3445, 2920, 1632, 1423, 1362。

化合物 2: bp 89 ~ 91 °C (666.6 Pa); 收率: 68.4%; MS (FAB) m/z : 142.118 6, 164.103 0; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3Cl) δ : 0.92 - 0.96 [m, 3H, CH_3], 1.62 - 1.67, 2.30 - 2.33 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 3.08 - 3.09 [s, 6H, $N(\text{CH}_3)_2$] 5.03 - 5.06 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$), 7.51 - 7.54 (d, $J = 16$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$); IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3522, 2960, 1652, 1435。

化合物 3: bp 130 ~ 136 °C (666.6 Pa); 收率: 63.2%; MS (FAB) m/z : 170.148 6, 192.128 7; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3Cl) δ : 0.87 - 0.91 [m, 3H, CH_3], 1.29 - 1.34, 2.17 - 2.40 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 3.02 - 3.06 [m, 6H, $N(\text{CH}_3)_2$] 5.02 - 5.05 (d, $J = 17$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$), 7.50 - 7.52 (d, $J = 17$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$); IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3460, 2930, 1652, 1435。

化合物 4: bp 140 ~ 141 °C (666.6 Pa); 收率: 55.6%; MS (FAB) m/z : 184.157 0, 206.140 4; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl , 500 MHz) δ : 0.86 - 0.88 (m, 3H, CH_3), 1.30 - 1.36, 1.60 - 2.41 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 2.84 - 3.07 (m, 6H, $N(\text{CH}_3)_2$) 5.04 - 5.06 (d, $J = 12.5$ Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$), 7.51 - 7.53 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, $\text{COCH}=\text{CH}$); IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3542, 2963, 1661, 1435。

化合物 5: bp 126 °C (666.6 Pa); 收率: 61.3%; MS (FAB) m/z : 156.143 1, 178.125 7; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl , 500 MHz) δ : 0.84 - 0.99 [m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$] 2.06 - 2.11 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$] 2.24 - 2.25 (d, 2H, CH_2), 2.75 - 2.89 [d, 6H, $N(\text{CH}_3)_2$], 5.13 - 5.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$), 7.64 - 7.67 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$); IR (KBr)

ν/cm^{-1} : 3 459 2 954 1 652 1 574 1 435 1 360。

化合物 6: bp 102 ~ 106 °C (666. 6 Pa); 收率: 66. 1%; MS(FAB) m/z : 142. 122 5 , 164. 109 7; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl , 500 MHz) δ : 1. 11(s , 3H , CH_3CH_2) , 1. 97(s , 3H , $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$) , 2. 49 - 2. 54(m , 2H , CH_3CH_2) , 3. 07 [s , 6H , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$] , 7. 19(s , 1H , $\text{COCH}=\text{CH}$); IR(KBr) ν/cm^{-1} : 3 542 2 936 1 593 , 1 442 1 385。

化合物 7: 黄色针状晶体(石油醚重结晶) mp 91 ~ 92 °C; 收率: 92. 4%; MS(FAB) m/z : 198. 090 9; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl , 500 MHz) δ : 2. 98 - 3. 18 [d , 6H , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$] , 5. 70 - 5. 74(d , 1H , $J = 12. 5 \text{ Hz}$, $\text{COCH}=\text{CH}$) , 7. 85 - 7. 88(d , 1H , $J = 12. 5 \text{ Hz}$, $\text{COCH}=\text{CH}$) , 7. 430 - 7. 52(m , 3H , ArH) , 7. 88 - 7. 83(d , 2H , ArH); IR(KBr) ν/cm^{-1} : 3 437 , 1 639 1 584 1 548 1 433。

化合物 8: 黄色针状晶体(石油醚重结晶) mp 96 ~ 98 °C; 收率: 94. 4%; MS(FAB) m/z : 190. 112 4; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz , CD_3Cl) δ : 2. 39(s , 3H , ArCH_3) , 2. 92 - 2. 18 [d , 6H , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$] , 5. 71 - 5. 78(d , 1H , $J = 12. 5 \text{ Hz}$, $\text{COCH}=\text{CH}$) , 7. 82 - 7. 82(d , 1H , $J = 12. 5 \text{ Hz}$, $\text{COCH}=\text{CH}$) , 7. 21 - 7. 22(m , 2H , ArH) , 7. 78 - 7. 81(m , 2H , ArH); IR(KBr) ν/cm^{-1} : 3 437 1 642 , 1 580 1 542 1 437 1 358。

化合物 9: 黄色针状晶体(石油醚重结晶) mp 94 ~ 96 °C; 收率: 96. 1%; MS(FAB) m/z : 206. 122 6 , 228. 103 9; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz , CD_3Cl) δ : 3. 01 - 3. 21 [d , 6H , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$] , 3. 87(s , 3H , ArOCH_3) , 5. 84 - 5. 87

(d , $J = 12. 5 \text{ Hz}$, 1H , $\text{COCH}=\text{CH}$) , 7. 82 - 7. 84(d , $J = 12. 5 \text{ Hz}$, 1H , $\text{COCH}=\text{CH}$) , 6. 97 - 7. 00(m , 2H , ArH) , 7. 88 - 7. 91(m , 2H , ArH); IR(KBr) ν/cm^{-1} : 3 437 1 639 1 582 1 542 1 435 1 360。

2 结果与讨论

烯胺酮类化合物的结构有顺(*trans*) 和反式(*cis*) 2 种构型。目前用于确定化合物异构体的主要方法有核磁共振测试和单晶结构分析。本文的核磁测试结果表明: 在溶液状态下, 当酮侧取代基为甲基时, 化合物 1 存在 2 种构型 2 种构型的异构体比例接近 1: 1; 当酮侧取代基位阻增大, 如在化合物 2 ~ 9 中, 只检测到反式(*cis*) 构型, 这与文献[18]报道相似。尽管核磁共振能够推测结构, 但单晶衍射分析是最直接的一种方式, 到目前为止还没有文献报道烯胺酮类化合物的单晶结构。因此, 为进一步确认所合成化合物的立体选择性, 本文对化合物 8 进行了单晶衍射实验。单晶结构见图 2, 其衍射分析数据见表 1。

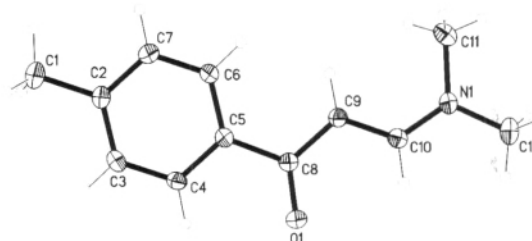


图 2 化合物 8 的分子结构图

Figure 2 Molecular structure of compound 8

表 1 化合物 8 的单晶衍射分析结果

Table 1 The XRD analysis of compound 8

参数		参数	
分子式	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$	$F(000)$	408
M_r	189. 25	$D_x / (\text{mg} \cdot \text{m}^{-3})$	1. 171
单斜	$P2_1/c$	熔点/K	367
空间群	$-P2_1bc$	$\lambda(K\alpha) / 10^{-10} \text{ m}$	0. 710 73
$a / 10^{-10} \text{ m}$	8. 791 8 (17)	晶胞参数的衍射点/个	1 291
$b / 10^{-10} \text{ m}$	5. 950 6 (12)	$\theta / (^\circ)$	3. 1 - 28. 6
$c / 10^{-10} \text{ m}$	20. 789 (4)	μ / mm^{-1}	0. 07
$\beta / (^\circ)$	99. 300 (3)	T / K	173
$V / 10^{-10} \text{ m}^3$	1073. 3 (4)	片状无色结晶	0. 08 mm $\times$ 0. 06 mm $\times$ 0. 03 mm
Z	4		

通过化合物 8 的单晶衍射分析,表明该化合物结构中的芳环、碳碳双键与氮原子的孤对电子之间形成了 1 个大的共轭体系,分子之间通过 π - π 堆积相互影响。单晶结构图中双键上取代基位于双键的两侧,进一步验证了化合物结构为反式(*cis*)构型,推测反式(*cis*)构型应为此化合物的优势构象^[19]。

参考文献:

- [1] OLIVEIRA E D, BRANDT C A, SILVEIRA M A. Synthesis of pyrrolidine-substituted benzamides via iodocyclization of β -enaminoesters [J]. *Tetrahedron Lett* 2007 48(36): 6393 - 6396.
- [2] REDDY G J, LATTA D, THIRUPATHAIAH C, *et al.* A facile synthesis of 2,3-disubstituted-6-arylpyridines from enaminoxones using montmorillonite K10 as solid acid support [J]. *Tetrahedron Lett* 2005 46(2): 301 - 302.
- [3] SVETLIK J, KETTMANN V, ZALESKA B. A new convenient synthesis of functionalized 2,3-dihydro-4-pyridones [J]. *Tetrahedron Lett* 2005 46(33): 5511 - 5514.
- [4] 李明, 李维斯, 文丽荣, 等. 烯胺酮的合成及其在有机合成中的应用 [J]. 有机化学 2006 26(9): 1192-1201.
- [5] ABASS M, MOSTAFA B B. Synthesis and evaluation of molluscicidal and larvicidal activities of some novel enaminoxones derived from 4-hydroxyquinolinones: part IX [J]. *Bioorg Med Chem* 2005 13(22): 6133 - 6144.
- [6] BARTOLI G, GIMARELLI C, MARCANTONI E, *et al.* Chemo- and diastereoselective reduction of beta-amino esters: a convenient synthesis of both *cis*- and *trans*-gamma-amino alcohols and beta-amino esters [J]. *J Org Chem* 1994 58(18): 5328 - 5335.
- [7] FOGAGNOLO M, GIOVANNINI PP, GUERRINI A, *et al.* Chemo- and diastereoselective reduction of beta-enamino esters: a convenient synthesis of both *cis*- and *trans*-gamma-amino alcohols and beta-amino esters [J]. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998 9(13): 2317 - 2327.
- [8] CINDRIC M, VRDOLJAK V, STRUKAN N, *et al.* The new molybdenum (V) complexes with differently N-substituted β' -hydroxy- β -enaminoxones [J]. *Inorg Chim Acta* 2004 357(4): 931 - 938.
- [9] SHI Yao-cheng, CHENG Hong-jian, ZHANG Su-hua. Syntheses and crystal structures of copper mixed-ligand complexes of multidentate enaminoxones and acetate anions [J]. *Polyhedron* 2008 27(16): 3331 - 3336.
- [10] HOGENKAMP D J, JOHNSTONE T C, HUANG J C, *et al.* Enaminone Amides as Novel Orally Active GABAA Receptor Modulators [J]. *J Med Chem* 2007 50(14): 3369 - 3379.
- [11] EDDINGTON N D, COX S D, KHURANA M, *et al.* Synthesis and anticonvulsant activity of enaminoxones Part 7: Synthesis and anticonvulsant evaluation of ethyl 4-[(substituted phenyl) amino]-6-methyl-2-oxocyclohex-3-ene-1-carboxylates and their corresponding 5-methylcyclohex-2-enonederivatives [J]. *Eur J Med Chem* 2003 38(1): 49 - 64.
- [12] BACKEBERG O G. The interaction between aromatic diamines and ethyl acetoacetate [J]. *J Chem Soc* 1935, 1568 - 1570.
- [13] 王宏社, 苗建英. $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ 催化合成 β -烯胺酮(酯) [J]. 有机化学 2007 27(2): 266 - 268.
- [14] EITAWEEI F M, ELANGDI M H. Studies with enaminoxones: synthesis of new coumarin-3-ylazoles, coumarin-3-ylazines, coumarin-3-ylazoloazines, coumarin-3-ylpyrone and coumarin-2-ylbenzo [b] Furans [J]. *J Heterocycl Chem* 2001 38(4): 981 - 983.
- [15] KANTEVARI S, CHARY M V, VUPPALAPATI S V. A highly efficient regioselective one-pot synthesis of 2,3,6-trisubstituted pyridines and 2,7,7-trisubstituted tetrahydroquinolin-5-ones using $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ as a heterogeneous recyclable catalyst [J]. *Tetrahedron* 2007, 63(52): 13024-13026.
- [16] KARPOV A S, MÜLLER T J J. Straightforward novel one-pot enaminone and pyrimidine syntheses by coupling-addition-cyclocondensation sequences [J]. *Synth Commun* 2003: 2815 - 2817.
- [17] 邓爵安, 申东升, 荆亚萍. 烯胺酮(酯)类化合物的合成研究进展 [J]. 化学研究与应用 2010 3(22): 276 - 282.
- [18] GOROBETS N Y, YOUSEFI B H, BELAJ F, *et al.* Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries [J]. *Tetrahedron* 2004, 60(39): 8633 - 8644.
- [19] DENG Jue-an, SHEN Dong-sheng, ZHOU Zong-zhou. 3-Dimethylamino-1-(4-methylphenyl)-prop-2-en-1-one [J]. *Acta Cryst* 2010 66(1): 2-5.

(责任编辑: 陈翔)