

Synthesis of Cycloane and its Application Prospect

Shujun Liu Jinchao Gong*

中国人民大学化学系, 北京 100872, 中国

内容

1 原料及试剂	2
2 合成方法	3
3 附图	7

1 原料及试剂

苯甲酰甲酸甲酯, 2-溴苯乙酮, N-甲基-2-吡咯烷酮, 氢氧化钾, 盐酸, 乙酸乙酯, 无水硫酸钠, 无水碳酸钾, 硅胶, 氢化钠, 石油醚, 四氢呋喃, 碘化锰, 碳酸氢钠, 乙腈, N-羟基邻苯二甲酰亚胺, 三乙胺, 乙苯, 二氯甲烷, 硼氢化钠, 三溴化磷, 乙醇, 溴化镍, 乙二醇二甲醚, 碘化铯, 2-碘丙烷都由上海阿拉丁有限公司提供.

甲基三苯基溴化磷由 Pharma block 提供. 双(三甲基硅基)酰胺锂, 正溴丁烷由 TCL 美国提供. 二异丁基氢化铝(溶于己烷)由美国 matrix scientific(美国)提供. 氯化钠由上海展云提供.

2 合成方法

所有的合成图谱都是 ^{13}C 的预测图谱.

(1) 1,3-二苯基-1,2-丙二酮的合成

在清洁干燥的双排管中加入 α -氧羧酸甲酯(11.33 mmol)、 α -溴酮(14.17 mmol)和 K_2CO_3 (16.79 mmol)和磁性搅拌子。抽出管中原有气体，重新充氮气两次。向溶液中注入 N-甲基-2-吡咯烷酮 0.5 mL。在室温下搅拌 2 小时。0.5 小时内缓慢持续加入 300 μL 4mol/L KOH 水溶液后继续反应 1.5 小时。用 2 mol/L 盐酸中和反应混合物至 pH= 7。用乙酸乙酯萃取反应混合物。将组合有机相在无水 Na_2SO_4 上干燥。将挥发性溶剂挥发后用硅胶柱层析法纯化残渣。

1,3-二苯基-1,2-丙二酮

^1H NMR: δ 3.87 (2H, s), 7.23-7.52 (7H, 7.29 (tt, J = 7.7, 1.5 Hz), 7.31 (dddd, J = 7.8, 1.5, 1.2, 0.5 Hz), 7.32 (tdd, J = 7.7, 1.9, 0.5 Hz), 7.45 (dddd, J = 8.4, 7.4, 1.4, 0.5 Hz)), 7.67 (1H, tt, J = 7.4, 1.5 Hz), 8.01 (2H, dddd, J = 8.4, 1.9, 1.5, 0.5 Hz).

^{13}C NMR: δ 45.0 (1C, s), 127.8-127.8 (2C, 127.8 (s), 127.8 (s)), 128.3-128.5 (4C, 128.4 (s), 128.4 (s)), 128.8 (2C, s), 129.0 (2C, s), 131.4 (1C, s), 132.0 (1C, s), 182.2 (1C, s), 200.3 (1C, s).

(2) 2,4-二苯基-1,3-丁二烯的合成

在 50ml 烧瓶中加入甲基三苯基溴化磷(10.31 mmol,1 等份量)的 THF (0.7 M)悬浮液，向烧瓶中少量加入 NaH 的石蜡油悬浮液(10.31 mmol,1 等份量)。向烧瓶中加入上一步反应产物，在室温下搅拌反应混合物 20 小时，然后滴加步骤 1(1 等份量)的 THF (0.7 M)溶液，在室温下搅拌反应混合物 2 天后用水(15 mL)猝灭反应。用乙醚(3*15 mL)提取混合物，在 Na_2SO_4 上干燥组合的有机层并浓缩，将残留物经硅胶层析得到产物。

2,4-二苯基-1,3-丁二烯

^1H NMR: δ 3.38 (2H, s), 5.03 (1H, d, J = 1.3 Hz), 5.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.34 (1H, d, J = 1.3 Hz), 5.83 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.12-7.39 (10H, 7.18 (dddd, J = 7.8, 1.3, 1.2, 0.5 Hz), 7.25 (tdd, J = 7.8, 1.9, 0.5 Hz), 7.25 (tt, J = 7.5, 1.3 Hz), 7.26 (tt, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.32 (dddd, J = 7.7, 7.5, 1.9, 0.5 Hz), 7.32 (dddd, J = 7.7, 1.9, 1.3, 0.5 Hz)).

^{13}C NMR: δ 32.2 (1C, s), 111.0 (1C, s), 113.4 (1C, s), 127.3 (1C, s), 127.5 (2C, s), 127.8-127.8 (2C, 127.8 (s), 127.8 (s)), 128.3-128.5 (4C, 128.4 (s), 128.4 (s)), 128.8 (2C, s), 131.7 (1C, s), 138.3 (1C, s),

147.9 (1C, s).

(3) 2,4-二苯基-3-甲基丁烷的合成

制备双(三甲基硅基)酰胺锰: 无水 MnI_2 , 1.18 g (3.80 mmol), 溶于 14.8 g THF 中, 在 $-35\text{ }^\circ\text{C}$ 冷却。将双(三甲基硅基)酰胺锂(1 M in THF), 7.16 g (8.03 mmol) 与 14.8 g THF 混合, 在 $-35\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌下缓慢加入到 MnI_2 溶液中。加入双(三甲基硅基)酰胺锂溶液后, 溶液为浅棕色。将温度升至室温, 搅拌加热至 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 3 小时。得到最终产品溶液, 使用前先存放在冰箱中。

在烘箱干燥的 4 mL 反应瓶中加入上一步反应产物(7.52 mmol)。以双(三甲基硅基)酰胺锰 (3.76 mmol) 和二异丁基氢化铝(0.2 mL 1mol/L 溶于己烷)为原料, 在装满氩的手套箱内过夜, 制备 10 mL 催化剂溶液。加入锰络合催化溶液(1 mL; 5 mol% [Mn])将反应瓶转移到高压反应器。密封小瓶并从手套箱中取出, 用氢气 3 次吹出反应器中的空气。将反应压力维持在 5 bar, 温度维持在 $60\text{ }^\circ\text{C}$, 3 小时后取出药瓶。用饱和碳酸氢钠水溶液(0.5 mL)水解反应, 用乙酸乙酯($3 \times 0.5\text{ mL}$)提取反应混合物, 用 Na_2SO_4 将粗品晾干。用硅藻过滤残留物, 减压除去溶剂, 得到产物。

2,4-二苯基-3-甲基丁烷

$^1\text{H NMR}$: δ 0.91 (3H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 1.11 (3H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 1.77 (1H, hd, $J = 6.8, 6.1\text{ Hz}$), 2.45-2.57 (2H, 2.51 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.51 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$)), 2.72 (1H, qd, $J = 6.7, 6.1\text{ Hz}$), 7.09-7.33 (10H, 7.15 (dddd, $J = 7.8, 1.3, 1.0, 0.5\text{ Hz}$), 7.15 (dddd, $J = 7.8, 1.3, 1.1, 0.5\text{ Hz}$), 7.17 (tt, $J = 7.7, 1.3\text{ Hz}$), 7.18 (tt, $J = 7.7, 1.3\text{ Hz}$), 7.24 (tdd, $J = 7.8, 1.8, 0.5\text{ Hz}$), 7.27 (tdd, $J = 7.8, 1.8, 0.5\text{ Hz}$)).

$^{13}\text{C NMR}$: δ 18.0 (1C, s), 19.0 (1C, s), 35.8 (1C, s), 38.7 (1C, s), 46.5 (1C, s), 127.6 (2C, s), 127.8-127.8 (2C, 127.8 (s), 127.8 (s)), 128.3-128.5 (4C, 128.4 (s), 128.4 (s)), 128.8 (2C, s), 137.9 (1C, s), 145.9 (1C, s).

(4) 3-甲基-4-苯基-2-苯戊酮的合成

将反应物(3.68 mmol, 0.5 等份量)到双排管中, 在氧气环境下真空干燥 15 分钟。向混合物中加入干的乙腈 (1mL), N -羟基邻苯二甲酰亚胺 (1.83mmol, 0.5 等份量), 正硝基丁烷(3.68 mmol, 1.0 当量), 乙苯(0.5 mmol)。在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 24 小时后将混合物冷却至室温。用 CH_2Cl_2 (2mL) 稀释反应混合物后浓缩反应混合物。反应混合物采用柱层析纯化。

3-甲基-4-苯基-2-苯戊酮

$^1\text{H NMR}$: δ 1.03-1.19 (6H, 1.09 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 1.13 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$)), 2.69 (1H, dq, $J = 7.2, 6.9\text{ Hz}$), 3.12 (1H, dq, $J = 7.2, 6.7\text{ Hz}$), 7.10-7.36 (5H, 7.16 (tt, $J = 7.7, 1.3\text{ Hz}$), 7.24 (dddd, $J = 7.8, 7.7, 1.8, 0.5\text{ Hz}$), 7.30 (dtd, $J = 7.8, 1.2, 0.5\text{ Hz}$)), 7.46-7.72 (3H, 7.53 (dddd, $J = 8.5, 7.2, 1.4, 0.5\text{ Hz}$), 7.66 (tt, $J =$

7.2, 1.5 Hz)), 7.96 (2H, dddd, $J = 8.5, 1.6, 1.5, 0.5$ Hz).

^{13}C NMR: δ 12.4 (1C, s), 18.0 (1C, s), 46.5 (1C, s), 48.3 (1C, s), 127.6 (2C, s), 127.8-127.8 (2C, 127.8 (s), 127.8 (s)), 128.3-128.5 (4C, 128.4 (s), 128.4 (s)), 129.0 (2C, s), 136.4 (1C, s), 145.9 (1C, s), 197.7 (1C, s).

(5) 3-甲基-4-苯基-2-溴苯的合成

将 NaBH_4 (6.56 mmol, 1.2 等份量.) 加入到上一步产物(5.46 mmol, 1.0 等份量.) 的乙醇溶液(9.0 mL) 中, 备好的溶液温度为 0°C 。在室温下搅拌反应混合物 0.5 - 2 小时。用水猝灭反应, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用 CH_2Cl_2 萃取三次。用 NaCl 溶液冲洗组合有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥并减压过滤和浓缩。将 PBr_3 (3.82 mmol, 0.70 等份量) 加入到上述在 CH_2Cl_2 (9.0 mL) 中 0°C 氩气气氛下得到的残渣溶液中。在室温下搅拌得到的反应混合物。用水猝灭混合物, 用 CH_2Cl_2 萃取三次。用盐水洗涤组合有机相, 用硅胶垫过滤, 减压浓缩。在下一步直接使用产品, 无需净化或储存在冰箱。

3-甲基-4-苯基-2-溴苯

^1H NMR: δ 0.85-1.05 (6H, 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz)), 1.88 (1H, qdd, $J = 6.7, 6.2, 4.3$ Hz), 2.79 (1H, qd, $J = 6.7, 6.2$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.11-7.37 (10H, 7.17 (tt, $J = 7.7, 1.3$ Hz), 7.21 (dddd, $J = 7.8, 1.3, 1.1, 0.5$ Hz), 7.26 (tt, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 7.28 (dddd, $J = 7.8, 1.5, 1.3, 0.5$ Hz), 7.30 (dddd, $J = 7.8, 7.7, 1.8, 0.5$ Hz), 7.30 (tdd, $J = 7.8, 1.8, 0.5$ Hz)).

^{13}C NMR: δ 18.0 (1C, s), 19.3 (1C, s), 40.7 (1C, s), 46.5 (1C, s), 50.8 (1C, s), 127.6 (2C, s), 127.8-127.8 (2C, 127.8 (s), 127.8 (s)), 128.0 (2C, s), 128.3-128.5 (4C, 128.4 (s), 128.4 (s)), 138.3 (1C, s), 145.9 (1C, s).

(6) 自行车烷的合成

取一个装有甘醇二甲醚合溴化镍 (34.0 mg, 0.110 mmol) 搅拌棒的 20 mL 小瓶, 放入手套箱中。在 CH_2Cl_2 (4.4 mL) 中加入配体溶液(36.4 mg, 0.143 mmol)。室温下搅拌得到的悬浮液 10 分钟直至把溶液变成深橙色后继续搅拌 30 分钟。取一个装有搅拌棒的 20 mL 经烤箱干燥的小瓶, 将碾碎的 CsI (301 mg, 1.16 mmol) 和 CH_2Cl_2 (2.0 mL) 放入手套箱中。将催化剂加入配体溶液(4.0 mL; 0.10 mmol 的 $\text{NiBr}_2 \cdot \text{glyme}$)。将混合物搅拌 2 分钟。将上一步产物(4.7 mmol) 溶液转移到 CH_2Cl_2 (1.0 mL) 中。用移液管将混合物放入 4 mL 的小瓶中, 倒入反应小瓶。用 CH_2Cl_2 (0.5 mL x2) 冲洗 4ml 小瓶并将洗涤液转移到反应瓶中。用膜盖住反应瓶。用电气胶带将隔膜密封, 搅拌反应混合物 2 分钟。把药瓶从手套箱里拿出来将混合物冷却至 -30°C 。向其中加入取代 2-碘丙烷(14.1 mmol), 连续加入超过 10 秒。观察到反应混合物从深橙色变成深红色或黑色用润滑脂密封隔膜盖, 在 -30°C 下

剧烈搅拌混合物 48 小时。用乙醇(1 mL)将反应混合物淬灭，将混合物加热到室温。用灭菌分注器过滤器将混合物过滤，空下将滤液浓缩至约 1 mL 的体积。用制备的薄层色谱法在二氧化硅上对残留物进行纯化，得到产物。

自行车烷

^1H NMR: δ 0.76-1.07 (12H, 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz)), 1.60-1.76 (2H, 1.67 (septd, $J = 6.6, 6.3$ Hz), 1.70 (qt, $J = 6.7, 6.1$ Hz)), 2.46 (1H, dd, $J = 6.3, 6.2$ Hz), 2.81 (1H, qd, $J = 6.7, 6.1$ Hz), 7.09-7.35 (10H, 7.15 (dddd, $J = 7.8, 1.3, 1.0, 0.5$ Hz), 7.17 (tt, $J = 7.7, 1.3$ Hz), 7.18 (tt, $J = 7.7, 1.3$ Hz), 7.24 (tdd, $J = 7.8, 1.8, 0.5$ Hz), 7.27 (dddd, $J = 7.8, 7.7, 1.9, 0.5$ Hz), 7.29 (dddd, $J = 7.8, 1.3, 1.1, 0.5$ Hz)).

^{13}C NMR: δ 16.9 (1C, s), 18.0 (1C, s), 20.3-20.4 (2C, 20.4 (s), 20.4 (s)), 29.1 (1C, s), 39.2 (1C, s), 45.9 (1C, s), 46.5 (1C, s), 127.5-127.6 (4C, 127.6 (s), 127.6 (s)), 127.8-127.8 (2C, 127.8 (s), 127.8 (s)), 128.3-128.5 (4C, 128.4 (s), 128.4 (s)), 130.1 (1C, s), 145.9 (1C, s).

3 各反应物和生成物的 ^{13}C 核磁共振图像

由 www.nmrdb.org 预测负责预测各化合物核磁数据。





