

反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-醇的合成^{*}

马养民^{1,2}, 傅建熙¹, 张坐省³

(1 西北农林科技大学 生命科学学院, 陕西 杨陵 712100; 2 南京大学 生命科学学院, 江苏 南京 210093;

3 杨凌职业技术学院, 陕西 杨陵 712100)

[摘 要] 以苯甲酰氯和乙炔为原料, 经三步反应合成出前列腺素的1个新型中间体化合物反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-醇。通过对其反应条件的研究, 首次用苯甲酰氯和乙炔在三氯化铝作用下合成出反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮; 并发现用二氯甲烷作介质在20~25℃下的反应产率, 比用四氯化碳作介质在40~45℃下的反应产率约高7%。通过对反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮的卤素交换和还原条件的研究, 发现其在丙酮介质中与NaI反应, 几乎定量的转换成反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-酮, 继而用LiAlH₄可在0~5℃将其还原得到反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-醇。

[关键词] 反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮; 反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-醇; 有机合成

[中图分类号] O 625 34

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2003)01-0142-03

根据对前列腺素构效关系的研究^[1,2], 改变下侧链碳16到碳20之间的结构, 对前列腺素衍生物的活性影响很大。为了寻找更高生物活性和延长体内

作用时间的前列腺素衍生物, 笔者设计了一种新型前列腺素下侧链——3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-醇, 并对其合成方法进行了研究。其合成路线为:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

EQU NOX55 红外光谱仪, NOVA-400 核磁共振仪。所用试剂均为分析纯和化学纯。

1.2 苯甲酰氯的制备

在500 mL 三口烧瓶中加入250 g (2.05 mol) 苯甲酸和167 mL (2.66 g, 2.24 mol) 氯化亚砷, 加热搅拌使其温度升到70℃, 搅拌1 h, 再在80~90℃加热搅拌2 h, 再补加10 mL 氯化亚砷, 加热回流1 h, 常压蒸馏得无色液体苯甲酰氯237.9 g, 产率为82.6%, b. p. 195~198℃(文献[3]值197.2℃)。

1.3 反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮的制备

方法1: 在500 mL 四口烧瓶中加入140 mL 干燥的CCl₄, 25~30℃下通乙炔气体使其饱和, 加入100 g (0.749 mol) 无水AlCl₃, 在搅拌下滴加73 mL (87.15 g, 0.62 mol) 苯甲酰氯, 温度逐渐上升, 控制反应液温度在40~45℃, 约加到1/2 苯甲酰氯时,

反应液变为紫红色, AlCl₃ 大部分溶解, 约30 min 加完。保持在40~45℃下继续通气搅拌约10 h, 反应液几乎不再吸收乙炔气体。将反应液倾入到500 g 冰和食盐中, 分出有机层, 水相用乙醚萃取(80 mL ×3), 合并有机相, 用饱和食盐水溶液洗涤2次, 有机相用无水硫酸钠干燥。过滤, 回收溶剂, 减压蒸馏得黄色液体反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮75.2 g, 产率为72.85%, b. p. 76~78℃(40 Pa)。

方法2: 在1000 mL 四口烧瓶中加入300 mL 无水二氯甲烷, 冷却到10℃左右, 通乙炔气体使其饱和, 加入31 g (0.23 mol) 无水AlCl₃。搅拌使温度升到20℃左右, 开始滴加25 mL (30.18 g, 0.215 mol) 苯甲酰氯, 加入约1/3 时温度慢慢升高, 控制反应温度在20~25℃, 继续滴加苯甲酰氯, 约20 min 加完。此时, AlCl₃ 大部分溶解, 反应液变为紫红色。在20~25℃继续通乙炔气体直到反应液不再吸收气体为止, 约需6 h。停止反应, 按方法1 进行处理得反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮28.58 g, 产率为

* [收稿日期] 2002-02-25

[作者简介] 马养民(1963-), 男, 陕西乾县人, 副研究员, 博士, 主要从事有机合成和植物化学研究。

79.84%。

1.4 反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-酮的制备及还原

在250 mL三口烧瓶中加入25.5 g (0.17 mol) NaI和120 mL干燥丙酮,搅拌使其完全溶解。然后加入20 g (0.12 mol)反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮,反应液慢慢变混。搅拌约20 min,加热回流并继续搅拌3.5 h,得红色反应液。冷却后过滤,浓缩到体积约50 mL时将其倾入到100 mL蒸馏水中,用乙醚萃取(40 mL × 3),乙醚溶液用水和饱和的硫酸钠水溶液各洗1次,无水硫酸钠干燥后回收乙醚得红色液体粗品反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-酮30.71 g。

氯气保护下,在250 mL的三口瓶中加入2.68 g (7.05 mmol) LiAlH₄和60 mL无水乙醚,冷却至0~5 °C,在搅拌下滴加上述制备的粗品反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-酮30.71 g,保持反应在15 °C以下,约1 h加完,继续在此温度下搅拌30 min。然后再回流搅拌1 h,冷却到10 °C以下,依次加入2 mL水、2.5 mL质量分数10% NaOH水溶液和15 mL水,过滤,滤渣用乙醚洗涤2次,分出有机层,水层再用乙醚洗涤2次,合并乙醚溶液,用无水硫酸钠干燥,过滤回收溶剂得红色液体粗品反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-醇29.40 g。将此粗品进一步硅胶柱层析,用石油醚:石油醚:乙酸乙酯(体积比=9:1,8:2,7:3)洗脱,收集R_f=0.25(硅胶GF₂₅₄薄板,石油醚:乙酸乙酯(体积比=9:1作展开剂)的组分得黄色液体23.95 g,产率76.70%。

2 结果和讨论

2.1 反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮合成条件的选择

按照制备反-1-氯-1-辛烯-3-酮的方法^[4],用苯甲酰氯在AlCl₃作用下与乙炔反应制备反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮。在苯甲酰氯和乙炔进行反应时,同样也控制反应温度在12 °C以下,但在通乙炔下搅拌了4 h,反应液颜色没有任何变化,AlCl₃也未溶解,说明反应没有发生。在此情况下,逐渐升高反应液温度,当温度升高到35 °C时,反应液颜色逐渐变红,AlCl₃也开始溶解,反应液温度迅速升高,同时反应液也具有奇臭味,说明反应已发生。当反应液温度升高到50 °C以上时,反应液吸收乙炔的速度极慢。这说明在50 °C以上时苯甲酰氯和乙炔几乎没有发生反应。经过多次试验,此反应在加入CCl₄和AlCl₃后,在25~30 °C滴加苯甲酰氯和通乙炔气体约10 min后反应发生(反应液颜色变红,AlCl₃开始溶解),反应液温度也很快升高。最初反应放出的热

量可以维持反应液到40 °C左右。加完苯甲酰氯后,需加热维持反应温度在40~45 °C,在此温度范围内反应液吸收乙炔速度最快。

经分析,苯甲酰氯分子中苯环和酰基碳可能发生了 $\pi\pi$ 共轭,和己酰氯相比,其酰基碳上的负电性增强,因而也加大了其碳氯键间的电子云密度,使碳氯键稳定。于是,苯甲酰氯就难以和AlCl₃作用形成酰基正离子进而与乙炔反应^[5]。因此必须加热以提高反应的活化能才能使反应发生。但反应温度又不能太高,因为乙炔气体在CCl₄中的溶解度随温度的升高而降低,若温度太高,CCl₄中乙炔浓度太低会导致反应不能进行。

另外,通过改变介质极性的方法有利于使苯甲酰氯和AlCl₃在极性介质中的作用,本试验表明,用二氯甲烷作溶剂,其产率较在CCl₄中高且反应时间也短。其原因是二氯甲烷较CCl₄的极性更强,有利于苯甲酰氯和AlCl₃作用生成的酰基正离子在介质中的存在,从而加快反应的进行。

2.2 反-3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮的结构表征

此化合物的波谱数据为IR(KBr,涂片)3059.2 cm⁻¹(ν_{C-H}),3030.4 cm⁻¹(ν_{C-H}),2000~1700 cm⁻¹(有一系列小峰,A_r-H的倍频吸收),1675.4 cm⁻¹($\nu_{C=O}$),1620.5 cm⁻¹($\nu_{C=C}$),1601.8和1587.4 cm⁻¹(苯环骨架伸缩振动吸收),945.1 cm⁻¹(反式双键的弯曲振动吸收),761.1和695.3 cm⁻¹(两个强峰,单取代苯的吸收)。¹H-NMR(溶剂CDCl₃,内标TMS): δ 6.391~6.432(1H,d,13.7 Hz,2位烯碳氢),7.151~7.232(1H,d,13.7 Hz,1位烯氢),7.450~7.852(5H,m,苯氢)。

己酰氯和乙炔反应生成化合物的双键为反式^[4,6]。而苯甲酰氯在AlCl₃的作用下与乙炔的反应还未见报道,其反应生成的化合物分子中的双键也是反式,这是因为反式双键的IR吸收峰在970~960 cm⁻¹,与卤素相连时向低频移动,最低可移动到约930 cm⁻¹处^[7]。因3-苯基-1-氯-1-丙烯-3-酮在945.1 cm⁻¹有吸收峰,故可判断其双键为反式;同时,因¹H-NMR提供的2个烯碳氢的偶合常数为13.7 Hz(大于12 Hz),也进一步证明其双键是反式的。

2.3 反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-醇的结构表征

反-3-苯基-1-碘-1-丙烯-3-醇的波谱数据为:IR(KBr,涂片)3375.1 cm⁻¹(ν_{OH}),3061.4 cm⁻¹(ν_{C-H}),3029.8 cm⁻¹(ν_{C-H}),2925.2 cm⁻¹(次甲基的伸缩振动吸收),2000~1700 cm⁻¹(有一系列小

峰, Ar-H 的倍频吸收), $1\ 662\ 3\ \text{cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), $1\ 603\ 8$ 和 $1\ 562\ 8\ \text{cm}^{-1}$ (苯环骨架伸缩振动吸收), $1\ 167\ 0\ \text{cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{C}-\text{O}}$), $947\ 3\ \text{cm}^{-1}$ ($\delta_{\text{C}=\text{H}}$, 反式), $754\ 3$ 和 $698\ 6\ \text{cm}^{-1}$ (两个强峰, 单取代苯的吸收); $^1\text{H-NMR}$ (溶剂 CDCl_3 , 内标 TMS): δ 1.80 (1H, -OH), 5.176~5.191 (1H, d, CH-O-), 6.477~6.513 (1H, d, $J=14\ 4\ \text{Hz}$, 1 位烯碳氢), 6.725~6.763 (1H, d of d, $J=14\ 4\ \text{Hz}$, 0.8 Hz, 2 位烯碳氢), 7.280~7.402 (5H, m, 苯氢)。试验数据与其结构是相符的。

由 1-碘-3-苯基-1-丙烯-3-醇在 $947\ \text{cm}^{-1}$ 处有吸

收峰, 初步判断其双键是反式的, 要进一步确证其双键的顺反构型还得由核磁共振谱数据进行分析。运用公式 $J_{\text{顺}} = \rho_{\text{C}_1}(\text{顺}) \times \rho_{\text{C}_2}(\text{顺})$ 和 $J_{\text{反}} = \rho_{\text{C}_1}(\text{反}) \times \rho_{\text{C}_2}(\text{反})$ [8] 来计算出 $J_{\text{顺}}$ 和 $J_{\text{反}}$ 值, 再与 $^1\text{H-NMR}$ 谱中的烯碳氢偶合常数 $J=14\ 4\ \text{Hz}$ 进行比较, 就可确定其双键的顺反构型。按照双键上所连的基团, 查出公式中相应的数值并计算得 $J_{\text{顺}} = 2\ 298 \times 3\ 311 = 7\ 61$ (Hz), $J_{\text{反}} = 3\ 667 \times 3\ 941 = 14\ 45$ (Hz)。 $J_{\text{反}} = 14\ 45\ \text{Hz}$ 和 $J=14\ 4\ \text{Hz}$ 很接近, 因此可以判断其双键是反式的。

[参考文献]

- [1] 刘志煜, 吴向荣, 何煦昌 16-(m -氯苯氧基)-17, 18, 19, 20-失四碳前列腺素 F_{20} 的全合成[J]. 药化学报, 1985, 20(2): 140-142
- [2] 吴元盛, 金碧燕, 杨光中, 等 消旋 17-苯-18, 19, 20-失三碳前列腺素 F_{20} 甲酯及其 15-差向异构体的合成[J]. 药化学报, 1983, 18(5): 351-355
- [3] 中国医药公司上海化学试剂采购供应站 试剂手册[M]. 第2版 上海: 上海科学技术出版社, 1985 165
- [4] 韩广甸, 胡家玉, 杨光中, 等 1-卤代-3-甲基-3-羟基辛烯-1 及其衍生物的合成[J]. 有机化学, 1982, (2): 112-114
- [5] Catch J R, Elliott D F, Hey D H, et al Halogenated ketones IV. The application of the friedel-crafts reaction to the preparation of halogenated aliphatic ketones[J]. J Chem Soc, 1948, 1: 278-281
- [6] 刘志煜 用有机铜试剂的 1, 4-加成反应合成 11-去羟前列腺素 E_1 及其 15(R, S)-甲基衍生物[J]. 化学学报, 1980, 38(1): 78-83
- [7] 柯以侃, 董慧茹 分析化学手册[M]. 第2版 北京: 化学工业出版社, 1998 945
- [8] 杨文火, 王宏钧, 卢葛覃 核磁共振原理及其在结构化学中的应用[M]. 增订版 福州: 福建科学技术出版社, 1994 74

A synthesis of trans-1-iodo-3-phenyl-1-propen-3-ol

MA Yang-m in^{1,2}, FU Jian-xi¹, ZHANG Zuo-sheng³

(1 College of Life Sciences, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 School of Life Sciences, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210093, China;

3 Yangling Vocational and Technical College, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: Starting from benzoyl chloride and acetylene, a new prostaglandin's intermediate—trans-1-iodo-3-phenyl-1-propen-3-ol was synthesized via a 3-step process. Under catalysis of AlCl_3 , trans-1-chloro-3-phenyl-1-propen-3-one was first prepared using benzoyl chloride and acetylene in CH_2Cl_2 at $20\sim 25\ ^\circ\text{C}$, which the yield is 7% higher than that in CCl_4 at $40\sim 45\ ^\circ\text{C}$. The requisite trans-1-iodo-3-phenyl-1-propen-3-ol was prepared in two steps by conversion of trans-1-chloro-3-phenyl-1-propen-3-one to trans-1-iodo-3-phenyl-1-propen-3-ol with NaI in acetone, and subsequent reduction with LiAlH_4 at $0\sim 5\ ^\circ\text{C}$.

Key words: trans-1-chloro-3-phenyl-1-propen-3-one; trans-1-iodo-3-phenyl-1-propen-3-ol; organic synthesis