

文章编号:1674-2869(2011)05-0015-03

# 1-(4'-乙炔基苯基)-4-正丙基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷的合成

黄 翔,黄 强,周 巍,巨修练\*

(武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程教育部重点实验室,  
湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室,湖北 武汉 430074)

**摘 要:**以正戊醛为原料经 Cannizzaro 反应,脱水,酯化,合环和引入炔基 5 步反应,总收率为 5%,成功合成了 1-(4'-乙炔基苯基)-4-正丙基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷. 目标化合物的熔点及<sup>1</sup>H NMR 谱, MS 与文献报道一致.

**关键词:**三氧杂双环辛烷;GABA 受体;非竞争性拮抗剂;合成

中图分类号:TQ265.1

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2011.05.005

## 0 引 言

1-(4'-乙炔基苯基)-4-正丙基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷的另一个名称为 4'-乙炔基苯基-4-正丙基双环原苯甲酸酯(4'-ethynyl-4-n-propylbicycloorthobenzoate,EBOB),是典型的  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型( $\gamma$ -aminobutyric acid,GABAA)受体非竞争性拮抗剂. 由于该化合物对昆虫及哺乳动物 GABA 受体均有高的亲和活性,其氟标记的 [<sup>3</sup>H]EBOB 同位素示踪方法已成为离体(in vitro)快速筛选杀虫化合物的有效手段之一<sup>[1-4]</sup>.

Casida 研究小组在 TBPS(tert-butylbicyclophosphorothionate)结构的基础上,

发现了 EBOB 与家蝇及大鼠 GABA 受体均具有较高的亲活性,克服了 TBPS 与家蝇 GABA 具有弱亲和性的缺点. 他们分别通过两种方法成功合成了一系列 1-(4'-乙炔基苯基)-4-炔基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷同系物(EBOB 同系物),但其中一种方法采用的原料合成难度大,不适于以此为原料大量合成 EBOB. 另一种方法与本研究描述的方法相同但酯化反应采用 4-碘代苯甲酰氯且在将 4-碘代苯基转化为 4-乙炔基苯基的过程中采用两部步反应,操作过程较为复杂<sup>[5-8]</sup>. 本合成方法在以上方法的基础上进行了改进,以正戊醛为原料,经 5 步反应,成功合成了 EBOB.

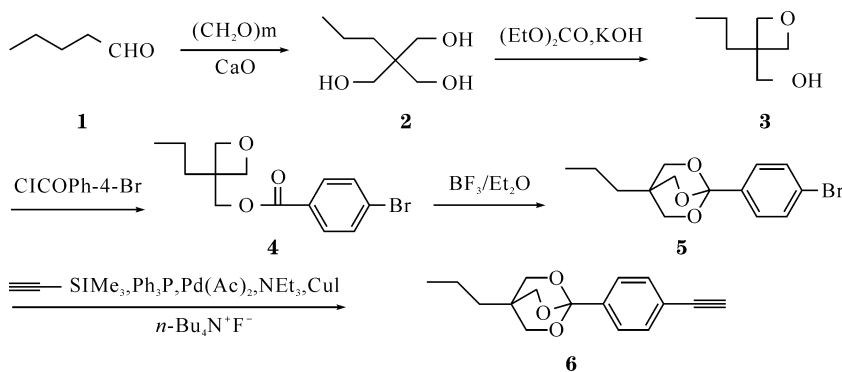


图 1 化合物 6 的合成路线

Fig. 1 The synthetic scheme of compound 6

收稿日期:2011-03-23

作者简介:黄翔(1985-),男,汉族,湖北宜昌人,硕士研究生.研究方向:杂环化合物的合成.

指导老师:巨修练,教授,博士,博士研究生导师.研究方向:新型农药的研发与合成.\*通信联系人

以正戊醛为原料经 Cannizzaro 反应得到 2-正丙基-2-羟甲基-1,3-丙二醇,然后脱去一分子水得到 3-正丙基-3-羟甲基氧杂环丁烷,经与 4-溴苯甲酰氯酯化,分子内合环后,将得到的 1-(4'-溴苯基)-4-正丙基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷中的 4'-溴苯基转化为 4'-乙炔基苯基即可,共计 5 步反应,总收率为 5%,成功合成出了 EBOB. 目标化合物的熔点及  $^1\text{H}$  NMR 谱, MS 与文献报道一致<sup>[7]</sup>.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

JEOL JNM-A400 (TMS 为内标,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂, 400 MHz); Hitachi M-80B 质谱仪; YANAKO MP-500D 熔点仪(温度计未校正). 实验中所用试剂和溶剂均为化学纯或分析纯, 部分溶剂经无水处理.

### 1.2 目标化合物的合成

#### 1.2.1 2-正丙基-2-羟甲基-1,3-丙二醇(2)的合成

在冰浴下, 分别将 37% 的甲醛溶液 20 mL (231 mmol) 和 6.58 g (76.5 mmol) 的正戊醛 **1** 加入到含 2 g (36 mmol)  $\text{CaO}$  的 100 mL 水的悬浮液中, 室温下搅拌 2 h, 然后升温至 60  $^\circ\text{C}$  反应 3 h, 反应过程中不断添加  $\text{CaO}$  使反应液保持 pH 为 11. 反应完毕, 过滤, 浓缩, 加入适量丙酮除盐, 得到无色油状液体, 经柱色谱[V(氯仿):V(甲醇) = 10:1] 分离, 得 7.1 g 白色片状固体, 产率 63%, m. p. 94~96  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.89 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.12~1.18 (m, 2H), 1.20~1.31 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), MS (70 eV)  $m/z$  (%): 148 ( $\text{M}^+$ , 92), 130 (90), 112 (87), 94 (100), 65 (95).

#### 1.2.2 3-正丙基-3-羟甲基氧杂环丁烷(3)的合成

在氮气保护下, 将 4 g (27 mmol) 化合物 **2**, 碳酸二乙酯 3.2 g (27 mmol), 26 mg (4 mmol)  $\text{KOH}$  及无水乙醇 1.2 mL 混合加热到 105~110  $^\circ\text{C}$ , 回流 15 min. 然后在 140  $^\circ\text{C}$  以下至乙醇全部蒸出, 混合物颜色加深, 升温至 180  $^\circ\text{C}$  脱去二氧化碳, 随后进行减压蒸馏, 保持油浴温度为 190~210  $^\circ\text{C}$ , 收集 85~90  $^\circ\text{C}$ /5 mm 的馏分, 得到无色透明液体 1.8 g, 产率 50%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.95 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 3H), 1.26~1.36 (m, 2H), 1.58~1.69 (m, 4H), 3.80 (s, 1H), 4.43~4.47 (m, 4H), MS (70 eV)  $m/z$  (%): 130 ( $\text{M}^+$ , 10), 100 (12), 57 (75), 14 (100).

#### 1.2.3 3-正丙基-3-(4-溴苯甲酰氧基)-甲基氧杂环丁烷(4)的合成

在冰水浴及氮气保护下, 将溶于 5 mL 无水二氯甲烷的 4-溴苯甲酰氯 2 g (9 mmol) 溶液缓慢滴加于含 15 mL 无水二氯甲烷的 1.1 g (8.3 mmol) 化合物 **3** 及 3.5 mL 干燥吡啶的混合液中, 保持温度在 0  $^\circ\text{C}$  以下. 反应液在室温下搅拌过夜约 16 h, 反应结束后, 反应液用水洗涤 (10 mL  $\times$  3), 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 浓缩后经柱色谱[V(正己烷):V(二氯甲烷) = 9:1] 分离, 得 2.3 g 无色粘稠状液体, 产率 89%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.97 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.32~1.40 (m, 2H), 1.76~1.80 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.50 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 4.58 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.60 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), MS (70 eV)  $m/z$  (%): 313 ( $\text{M}^+$ , 5), 312 (5), 203 (100), 201 (100), 104 (65), 76 (92).

#### 1.2.4 1-(4'-溴苯基)-4-正丙基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷(5)的合成

将 1.55 g (5 mmol) 化合物 **4** 加入到 15 mL 干燥二氯甲烷中, 在氮气保护下, 经丙酮-干冰浴降温至 -70  $^\circ\text{C}$ , 将 0.25 mL 的三氟化硼乙醚溶液缓慢注入上述反应液中, 等上述反应液达到室温后搅拌过夜, 反应结束后, 向反应液中加入 0.5 mL 干燥三乙胺. 浓缩脱溶后分别加入 15 mL 蒸馏水和 15 mL 二氯甲烷, 有机层经无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  干燥, 浓缩后经柱色谱[V(正己烷):V(二氯甲烷) = 9:1] 分离, 得 89 mg 白色固体, 产率 56%, m. p. 143~145  $^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.21~1.32 (m, 4H), 4.09 (s, 6H), 7.47 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 4H), MS (70 eV)  $m/z$  (%): 313 ( $\text{M}^+$ , 7), 312 (7), 183 (100), 182 (98), 104 (65), 67 (30).

#### 1.2.5 1-(4'-乙炔基苯基)-4-正丙基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷(6)的合成

将 50 mg (1.6 mmol) 化合物 **5**, 32 mg (3.2 mmol) 三甲基乙炔基硅, 三苯膦 20 mg, 醋酸钨 10 mg 及碘化亚铜 5 mg 加入到 10 mL 干燥的三乙胺中, 在氮气保护下, 回流过夜. 浓缩脱溶后加入干燥的 THF 8 mL, 在冰水浴及氮气保护下, 向以上反应液中缓慢注入 1 M 四丁基氟化铵 THF 溶液 2 mL (2 mmol), 室温搅拌 2 h, 浓缩脱溶后分别加入 10 mL 蒸馏水和 10 mL 二氯甲烷, 有机层经无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  干燥, 浓缩后经柱色谱[V(正己烷):V(二氯甲烷) = 9:1] 分离, 得 13.2 mg 白色片状固体, 产率 32%, m. p. 134~136  $^\circ\text{C}$  (文献值<sup>[7]</sup>: 135~137  $^\circ\text{C}$ ),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.20~1.32

(m, 4H), 3.07 (s, <sup>1</sup>H), 4.10 (s, <sup>1</sup>H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.6 Hz, 2H), MS (70 eV) m/z (%): 258 (M<sup>+</sup>, 8), 185 (5), 129 (100), 101 (40), 75 (12), 41 (15).

2 结果与讨论

Casida 研究小组分别以 4-碘苯甲酰氯及 4-(1,2-二溴乙基)苯甲酰氯为原料经酯化,分子内合环,引入炔基或脱去 2 分子溴化氢成功合成了一系列 1-(4'-乙炔基苯基)-4-炔基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷,生物测定表明,所有化合物均有一定的杀虫活性<sup>[7]</sup>. 本研究在以上合成路线的基础上,选择了便宜的原料,简化了反应过程. 以正戊醛为原料经 Cannizzaro 反应,分子内脱水,与 4-溴苯甲酰氯进行酯化反应,分子内合环和将溴取代变换为炔基取代 5 步反应,总收率为 5%,成功合成了 1-(4'-乙炔基苯基)-4-正丙基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷.

3 结 语

以正戊醛为起始原料,应用新方法合成了已见文献报道的目标化合物,与文献中的合成方法相比,此法不仅缩短了反应时间,简化了操作过程,还节省了试剂和原料. 目标化合物由熔点确认,<sup>1</sup>H NMR 谱及 MS 谱表征,结果显示与文献报道的结果一致.

参考文献:

[1] Cole L M, Casida J E. GABA-gated chloride channel: Binding site 4'-ethynyl-4-n-[2,3-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]

propylbicycloorthobenzoate ([<sup>3</sup>H] EBOB) in vertebrate brain and insect head[J]. Pestic Biochem Physiol, 1992, 44: 1-8.

[2] Squires R F, Casida J E, Richardson M, Saederup E. [35S] t-Butylbicyclophosphorothionate binds with high affinity to brain-specific sites coupled to -aminobutyric acid-A and ion recognition sites [J]. Mol pharmacol, 1983, 23: 326-336.

[3] Plamer J C, Cole L M, Larkin, P J, et al. 1-(4-Ethynylphenyl)-4-substituted-2, 6, 7-trioxabicyclo[2.2.2] octanes: Effects of 4-substituent on toxicity to houseflies and mice and potency at the GABA-gated chloride channel [J]. J Agric Food Chem, 1991, 39: 1329-1334.

[4] Plamer J C, Cole L M, Larkin P J, et al. 1-(4-ethynylphenyl)-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2] octanes: Structural featuresand mechanisms of proinsecticidalactionand selective toxicit[J]. Agric Food Chem, 1991, 39:1335.

[5] Corey J E, Raju N. A new general synthetic route to bridged carboxylic ortho esters [J]. Tetrahedron Lett, 1983, 24: 5571-5574.

[6] Plamer J C, Casida J E. 1,4-Disubstituted 2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2] octanes: A new class of insecticides[J]. J Agric Food Chem, 1985, 33: 976.

[7] Plamer J C, Casida J E. 1-(4-Ethynylphenyl)-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2] octanes: A new order of potency for insecticides acting at the GABA gated chloride channel[J]. J Agric Food Chem, 1989, 37: 213.

[8] Cole L M, Casida J E. Selective catalytic hydrogenation of an olefin moiety in the presence of a terminal alkyne function [J]. Tetrahedron Lett, 1990, 31: 2857.

Synthesis of 1-(4'-ethynylphenyl)-4-n-propyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane

HUANG Xiang , HUANG Qiang , ZHOU Wei , JU Xiu -lian

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education,

Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor and Green Chemical Technology,

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074,China)

**Abstract:** 1-(4'-ethynylphenyl)-4-n-propyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2] octane (EBOB) was successfully synthesized from n-valeraldehyde as a starting material via Cannizzaro reaction, dehydration, esteration, cyclization and introducing the ethynyl group. The overall yield of it in five steps from n-valeraldehyde was 5%. The melting point, <sup>1</sup>H NMR and MS spectra are consistent with the literature values.

**Key words:** trioxabicyclooctane; GABA receptor;noncompetitive antagonist;synthesis

本文编辑:张瑞