

醇酮环合法合成 *dl*-麝香酮*

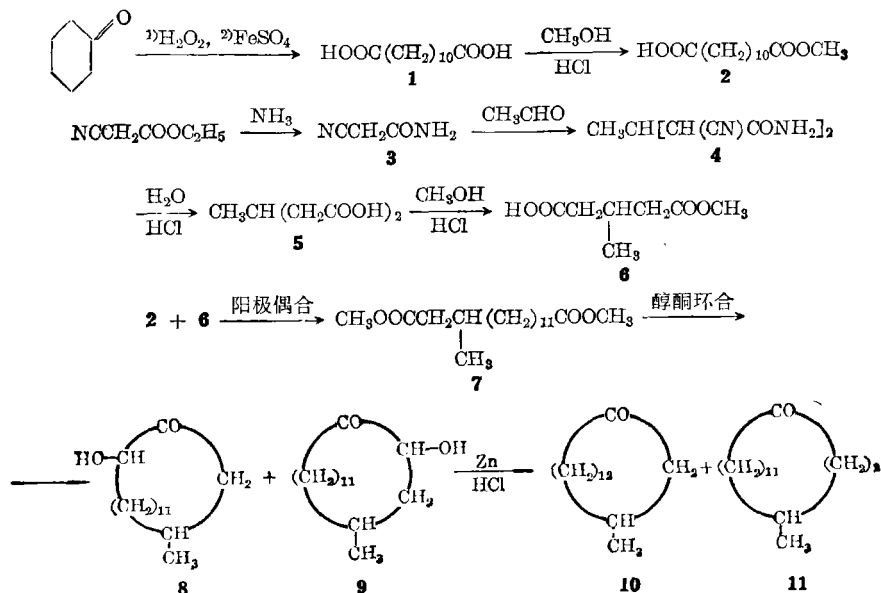
姚乾元 陈雪 高兆润 赵文芝

(山东省中医药研究所, 济南) (济南人民制药厂)

麝香酮(β -甲基环十五烷酮)是天然麝香的组成成分, 并具有天然麝香某些重要的药理作用, 本文报道它的合成工艺和纯化的研究。有关麝香酮的合成方法, 国内外报道很多^[1]。我们选用 α , ω -长链二元酸酯进行醇酮环合法制备 *dl*-麝香酮。早先 Stoll 和 Comarmont^[2] 报道用 β -甲基十五烷二酸双乙酯经醇酮环合法合成 *dl*-麝香酮。但产物中异构体 γ -甲基环十五烷酮很难分离, 该文作者虽采用不同方法分离, 均未成功。我们经反复实验, 终于用硅胶柱层析法, 分去异构体, 得到纯 *dl*-麝香酮(表一), 从而使醇酮环合法, 具有了更实际应用的价值。

Stoll 等制备 β -甲基十五烷二酸双酯, 是用 ω -碘代十一烷酸乙酯和 α -溴代乙酸乙酯等为原料。我们采用下面的合成途径; 以环己酮经氧化偶合成 α , ω -十二烷二酸(**1**), 产率 22~24%, 再单酯化为 **2**, 产率 48%。另将氰乙酸乙酯转化为酰胺 **3**, 产率 92%, **3** 与乙醛缩合得 **4**, 产率 74%, 经盐酸水解, 得 β -甲基戊二酸(**5**), 产率 90%, 再单酯化成 **6**^[3], 产率 42~45%。

2 与 **6** 经电解阳极偶合成 β -甲基十五烷二酸双甲酯(**7**), 产率 34~35%。**7** 经醇酮环合成 **8** 和 **9** 的混合物, 产率 65~68%, 最后经锌粉盐酸还原得 *dl*-麝香酮 **10** 及其异构体 **11** 的混合物, 产率 60~66%。



* 1978年12月13日收到。

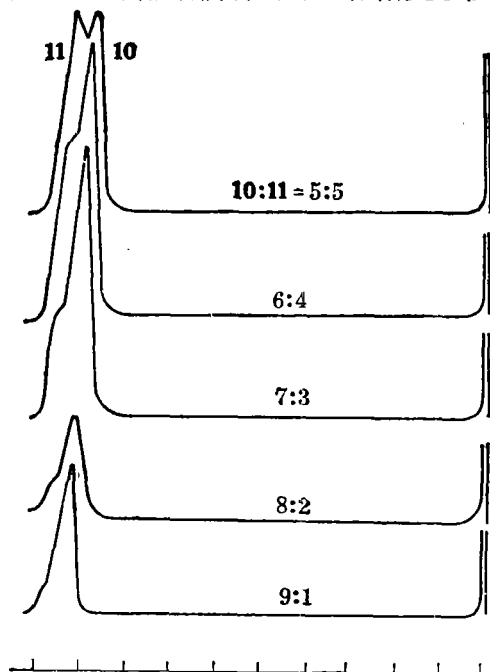
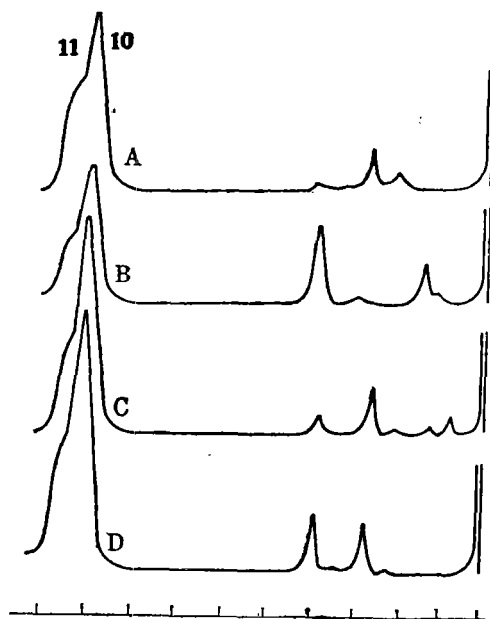
表 1 *dl*-麝香酮及其异构体的分离结果

洗脱顺序	液号	收集液 (毫升)	洗脱剂	相同组分合并量 (克)	检 定 结 果
1~14		500	石油醚	6.8	过度还原产物
15~20		500	石油醚	—	—
21~40		250	石油醚:乙醚(99:1)	25.6	<i>dl</i> -麝香酮(10)
41~59		250	石油醚:乙醚(99:1)	10.2	10 和 11 的混合物
60~90		250	石油醚:乙醚(99:1)	8.4	γ -甲基环十五烷酮(11)
90~100		250	乙酸乙酯	6.9	未还原的反应物

由表 1 结果看出, 一次柱层析能分离出大部分的 **10**。尚未分离的 **10** 和 **11** 的混合物, 可进行第二次柱层析, 石油醚的洗脱物主要为过度还原的产物, 红外光谱显示, 羟基 (3500 厘米^{-1}) 和羰基 (1705 厘米^{-1}) 峰均消失, 表明这个产物可能即甲基环十五烷, 乙酸乙酯洗脱物主要是未还原的反应物, 可再进行还原。

柱层析分离的 *dl*-麝香酮和 γ -甲基环十五烷酮均为无色油状液体, 都具有浓郁的麝香香气。它们的沸点和红外光谱均相似, 但可由缩氨脲衍生物的熔点和气相色谱的保留时间不同而鉴别。在核磁共振谱上, 两者的差异主要表现于甲基峰的位移, 其 δ 值分别为 0.95 和 0.88, 对应于 **10** 的 β -甲基和 **11** 的 γ -甲基。

在本实验的气相色谱条件下, 虽不能将两者色谱峰完全分离, 但从 **10** 和 **11** 的纯品按不同比例混合所得到的色谱谱形上 (见图 1), 作为估计两者的比例并应用于柱层析分

图 1 不同比例 **10** 和 **11** 气相色谱图 2 不同批号还原分馏物 **10** 和 **11** 气相色谱

A—No. 3 121~148°C/0.3 毫米;

B—No. 6 110~170°C/0.5 毫米;

C—No. 9 122~170°C/0.8 毫米;

D—No. 15 120~170°C/0.9 毫米。

离的指示。将不同批号还原产物进行气相色谱分析,可获得如图 2 所示的色谱谱形。与图 1 相比较,表明用本合成途径所生成的 *dl*-麝香酮所占的比例较高,两者比例接近 7:3,而不是 Stoll 等^[2]所测定的比例 1:1。

实 验

气相色谱分析用 Pye Series 104 Chromatography 仪器,氢焰离子检定器测定,采用 1.5 米×4 毫米玻璃柱,柱温 187°C,氮气流速 45 毫升/分,担体为 100~120 目 Diatomite C-AW-DMES 固定液用 10% SE-30,核磁共振谱用 Perkin-Elmer R32 90 兆赫仪测定,以四甲基硅为内标,四氯化碳作溶剂,位移剂 Eu(fod)₃,硅胶柱层析采用直径 6 厘米,长度 160 厘米的玻璃柱。

α , ω -十二烷二酸(1)

按已报道的方法^[3],将环己酮与 30% 过氧化氢反应,再经硫酸亚铁还原,得白色细结晶,产率 22~24%。熔点 127~127.5°C。

α , ω -十二烷二酸单甲酯(2)

取 200 克 1、74 毫升甲醇和 21.8 毫升浓盐酸,回流 4 小时,放冷,用碳酸钠溶液调至 pH 10,加入乙酸乙酯提取出 1 的双甲酯。水层用盐酸调至 pH 4,用乙酸乙酯提取,蒸去溶剂,得白色固体 2,加温熔化,用 1.5 倍乙酸乙酯,剧烈振摇,滤去未反应的不溶物 1,浓缩乙酸乙酯滤液得 102 克白色固体 2,产率 48%。熔点 51~52°C。

上述双甲酯的提取液,蒸去乙酸乙酯后得淡黄色固体 111.3 克,加入 20 毫升浓盐酸和 23 毫升水,回流 4 小时,按上法分离,得 64 克 2,产率 60%。

β -甲基戊二酸(5)

按已报道的方法,将氰乙酸乙酯和浓氨水反应^[4],得白色结晶 3,产率 92%。熔点 120~121°C。将 3 与乙醛缩合^[5],得白色结晶 4,产率 74%。熔点 152~154°C。4 用盐酸水解,得淡黄色结晶 5,产率 90%,熔点 86~87°C。

β -甲基戊二酸单甲酯(6)

按文献[6]的方法,将 570 克 5、306 毫升甲醇和 87 毫升浓盐酸,回流 3 小时,然后减压分馏;收集 110~117°C/19 毫米馏分,得 5 的双甲酯 250 克,及 146~156°C/10 毫米馏分 265 克为 6,产率 42%。将上述双甲酯与 61 毫升浓盐酸和 71 毫升水回流水解 6 小时,得 103 克 6,产率 44.8%。

β -甲基十五烷二酸双甲酯(7)

参考文献[6]的仪器设备,在直径 15 厘米,高 17 厘米的玻璃筒中,装有玻璃环形内冷却管和两片铂电极板(8 厘米×5 厘米,板距约 2 毫米),加入 1600 毫升甲醇、1.6 克金属钠、160 克 2 和 160 克 6,进行电解,电流 7~8 安培,温度 45~48°C,反应液至 pH 8。蒸去 2/3 体积甲醇,加入 2 倍量水,用乙酸乙酯提取,提取液以 5% 碳酸钠和水洗至中性,脱水,减压分馏,收集 160~180°C/1.5 毫米,得粗品 79~84 克,然后用硅胶柱层析纯化(硅胶:样品为 2:1),以石油醚-乙醚(99:1)洗脱,得 73~75 克无色油状液 7,按 2 计算,产率 34~35%。

〔分析〕 $C_{18}H_{34}O_4$ 计算值: C, 68.70; H, 10.83. 实验值: C, 67.69; H, 11.21.

dl-麝香酮(10)和 γ -甲基环十五烷酮(11)混合物^[7]

5000 毫升四颈圆底烧瓶装上搅拌器、滴液漏斗、空气冷却器、温度计和通气管,加入 3660 毫升二甲苯和 38.4 克金属钠(所有仪器和试剂需完全干燥). 高速搅拌下,在 137°C 将钠打成很细的粒状,然后于 3 小时内滴加 278 毫升溶有 80 克 **7** 的二甲苯溶液. 继续保温搅拌 2 小时,冷却,滴入 158 毫升冰乙酸,停止通氮气,再加 230 毫升水,分出二甲苯,用 5% 碳酸钠溶液和水洗至中性,经干燥,除去二甲苯,减压分馏,收集 $146\sim 156^{\circ}\text{C}/0.5$ 毫米,得 42~44 克淡黄色油液 **8** 和 **9**,产率约 65~68%.

另取 500 毫升三颈圆底烧瓶,装有搅拌器、冷凝管、滴液漏斗和温度计,加入上述淡黄色油液和 174 毫升 95% 乙醇,在搅拌下,加入 70 克锌粉,滴加 130 毫升浓盐酸,在 78°C 90 分钟内滴完. 继续搅拌 90 分钟,冷却,加两倍量水,用苯提取,以 5% 碳酸钠溶液和水洗至中性,脱水,除去苯,减压分馏,收集 $115\sim 125^{\circ}\text{C}/0.3$ 毫米,得 24~26 克浓郁麝香味淡黄色油液 **10** 和 **11**. 按 **8** 和 **9** 计算,产率 60~66%.

dl-麝香酮(10)

取 65 克 **10** 和 **11** 淡黄色油液,进行硅胶柱层析. 依次用石油醚、石油醚-乙醚(99:1)和乙酸乙酯洗脱,以气相色谱为分离指示手段,合并相同组分,得无色油状液体 25.6 克 **10**(结果见表 1). 其缩氨脲衍生物为白色结晶,熔点 $132\sim 133^{\circ}\text{C}$ (文献[9]为 $132\sim 134^{\circ}\text{C}$). 用盐酸水解,乙醚提取,得 23 克无色油状液 **10**,含量 98~99%. 沸点 $115\sim 119^{\circ}\text{C}/0.3$ 毫米.

〔分析〕 $C_{16}H_{30}O$ 计算值: C, 80.60; H, 12.68. 实验值: C, 80.69; H, 12.42.

核磁共振谱: δ 值 0.95(CH_3 —, 3H, 双峰, $J=7$ 赫), 1.32($-(\text{CH}_2)_n-$, 23H, 宽峰), 2.15~2.55($-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, 4H, 多重峰). (与文献[8]一致).

γ -甲基环十五烷酮(11)

取 8.4 克 **11**(见表一)按上法精制,得 6.5 克无色油状物 **11**. 沸点 $115\sim 122^{\circ}\text{C}/0.3$ 毫米.

〔分析〕 $C_{16}H_{30}O$ 计算值: C, 80.60; H, 12.68. 实验值: C, 79.94; H, 12.21.

核磁共振谱: δ 值 0.88(CH_3 —, 3H, 双峰 $J=7$ 赫), 1.32($-(\text{CH}_2)_n-$, 23H, 宽峰), 2.22~2.55($-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, 4H, 多重峰).

缩氨脲衍生物 熔点 $150\sim 151^{\circ}\text{C}$ (文献[9]为 $151\sim 152^{\circ}\text{C}$).

〔分析〕 $C_{17}H_{33}\text{ON}_3$ 计算值: C, 69.10; H, 11.28; N, 14.22. 实验值: C, 69.17; H, 11.33; N, 14.25.

上海第十五制药厂和南京药学院在合成工作中热情帮助. 中国医学科学院药物研究所、上海医药工业研究院、上海药物研究所、山东省化学研究所、山东省药品检验所等代做元素分析、核磁共振谱等,特此致谢.

参 考 文 献

- [1] 南京药学院, 药物化学教研组, 未发表。
[2] M. Stoll, A. Commarmond, *Helv. Chim. Acta.* **31**, 1435 (1948).
[3] E. G. F. Hawkins, *J. Chem. Soc.* 3463 (1955).
[4] B. B. Corson, R. W. Scott, C. E. Vose, "Organic Syntheses", Coll. Vol. I, 2nd ed. p. 179, New York, Wiley & Sons Inc., 1956.
[5] R. E. Kent, S. M. McElvain, "Organic Syntheses", Coll. III, p. 591, New York, Wiley & Sons Inc., 1955.
[6] A. I. Vogel, "A Text-book of Practical Organic Chemistry", 3rd ed. p. 939, London, Longmans Green, 1956.
[7] 上海第十五制药厂, 未发表。
[8] B. D. Mookherjee, R. R. Patel, W. O. Ledig, *J. Org. Chem.* **36**, 4125 (1971).
[9] С. Э. Тайц, О. А. Калиновский, В. С. Богданов, Я. Л. Гольдфарь, *Хим. Гетероцикл. Соедин.* № 2, 173 (1972).

SYNTHESIS OF *dl*-MUSCONE THROUGH
ACYLOIN CYCLIZATION

YAO QIAN-YUAN CHEN XUE

(Shandong Institute of Traditional
Chinese Medicine, Jinan)

GAO ZHAO-YUN ZHAO WEN-ZHI

(Jinan People's Pharmaceutical
Factory)

ABSTRACT

dl-Muscone was prepared through acyloin cyclization of dimethyl β -methyl-pentadecanedioate, which was synthesized from anodic coupling of half methyl ester of dodecanedioic acid and that of β -methylglutaric acid.

Separation of *dl*-muscone from its isomeric γ -methyl compound was achieved by silica-gel column chromatography. The result shows that ratio between *dl*-muscone and its γ -methyl isomer is about 7:3.