

通过苯并咪唑盐进行醛的仿生合成

王照 王云侠 李 诤 史 真*

(西北大学化学系 西安 710069)

摘 要 模拟四氢叶酸辅酶转移一碳单元的反应, 利用苯并咪唑盐与 Grignard 试剂的加成-水解反应, 以苯并咪唑盐作为甲酸氧化态的四氢叶酸辅酶模型, 以 Grignard 试剂作为接受一碳单元转移的亲核试剂, 合成了 5 种醛。

关键词 四氢叶酸辅酶模型 苯并咪唑盐 Grignard 试剂 醛 仿生合成

Biomimetic Syntheses of Aldehydes from Benzimidazolium Salt

WANG Zhao, WANG Yunxia, LI Zheng, SHI Zhen*

(Department of Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069, China)

Abstract Based on the one-carbon unit transfer reaction of tetrahydrofolate coenzymes, five aldehydes were synthesized by using the addition-hydrolysis reaction of benzimidazolium salt with Grignard reagent that was reported by authors. Benzimidazolium salt was used as tetrahydrofolate coenzyme model at formic acid oxidation level and Grignard reagent as nucleophile to which one-carbon unit was transferred.

Key words Tetrahydrofolate coenzyme model, Benzimidazolium salt, Grignard reagent, Aldehyde, Biomimetic syntheses

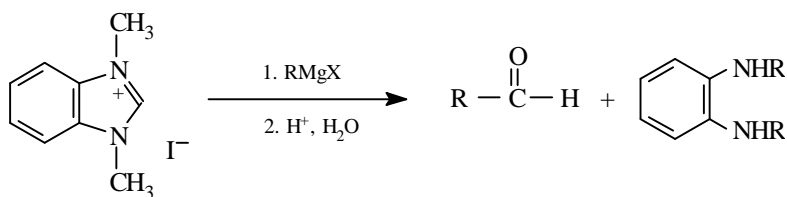
四氢叶酸辅酶在生物体内的生物合成过程中的作用是转移不同氧化态的一碳单元, 当一碳单元处于甲酸氧化态时, 四氢叶酸辅酶可转移碳形成的活性部位是具有五员环状结构的咪唑啉环^[1]。以咪唑啉或苯并咪唑化合物作为四氢叶酸辅酶的模型, 使它们与各种亲核试剂作用, 将甲酸氧化态的一碳单元转移给亲核试剂, 则可以实现模拟四氢叶酸辅酶转移一碳单元的仿生合成。

笔者曾报道了苯并咪唑盐与 Grignard 试剂的加成-水解反应以及通过这一反应制备酮和大环酮的合成新方法^[2,3]。本文模拟四氢叶酸辅酶转移一碳单元的生物合成, 利用 Grignard 试剂与苯并咪唑盐的加成-水解反应, 以苯并咪唑盐作为甲酸氧化态的四氢叶酸辅酶模型, 与 Grignard 亲核试剂作用, 转移一碳单元给 Grignard 试剂的烃基, 仿生合成了乙醛、正丁醛、正庚醛、异戊醛、苯乙醛和叔丁基甲醛, 这些醛大部分是合成香料的重要原料, 也是制药等方面的重要的有机合成中间体。反应中首先是 Grignard 试剂与苯并咪唑盐极化的 C=N 双键加成, 生成苯并咪唑烷中间体, 后者在酸性条件下水解生成醛和 *N,N'*-二甲基邻苯二胺。合成路线如下:

王照 女, 23 岁, 有机合成硕士生。*联系人

国家自然科学基金(29872032)和陕西省自然科学基金(FF982134)资助。

2000-09-25 收稿, 2001-01-11 修回



这一合成方法较为方便，其中苯并咪唑甲基碘盐和烃基溴化镁为原料，苯并咪唑甲基碘盐可以从邻苯二胺和甲酸经环化、季铵化制备，烃基溴化镁从相应的溴化物制备。加成和水解两步反应可以“一锅”完成，反应中间体不需要分离。副产物 *N,N'*-二甲基邻苯二胺可以回收用于反应的原料苯并咪唑盐的制备，成为一个循环利用过程。本文报道的甲酰化反应，甲酰化试剂制备容易，反应产率比较好，产物的碳原子数比 Grignard 试剂多一。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

XT-2 型显微熔点测定仪（温度计未校正），岛津 IR-440 型红外光谱仪；试剂均为化学纯，四氢呋喃照文献方法处理。

1.2 1,3-二甲基苯并咪唑碘盐的合成

在 250mL 的圆底烧瓶中加入无水乙醇 50mL，金属钠 2.5g(0.1mol)，待钠溶完后，加入 12g(0.1mol)苯并咪唑、40mL(0.6mol)碘甲烷和 50mL 苯。回流温度下搅拌反应 18h 后，蒸去溶剂，固体用无水乙醇或水重结晶，得白色固体 21.5g，m.p.201~202℃（文献[4]值 202℃），产率 78.5%。

1.3 Grignard 试剂的合成^[5]

以正丙基溴化镁的合成为例。在装有搅拌器、滴液漏斗和回流冷凝管（上接氯化钙干燥管）的 100mL 干燥三颈瓶中加入除去氧化膜的镁条 3.0g (0.125mol)、10mL 干燥的四氢呋喃及一小粒碘。在滴液漏斗中混合 12.3g 1-溴丙烷和 20mL 干燥的四氢呋喃。先向瓶内滴入约 5mL 混合液，数分钟后即见溶液呈微沸状态，碘的颜色消失。开动搅拌，滴加混合液，控制滴加速度使反应液保持微沸，滴加完毕，继续搅拌 0.5h，使反应完全。

1.4 醛的合成

将 1,3-二甲基苯并咪唑盐 5.5 g (0.02mol)分批加入到 0.05mol Grignard 试剂的四氢呋喃溶液中，将混和物在室温下搅拌 22 h。反应结束后，静置 2 h，滴加 5%的盐酸至反应混和物中，调节 pH=3~4，搅拌 30 min 使水解完全。蒸去四氢呋喃，用乙醚（5×30mL）萃取，萃取液用 5% NaHCO₃ 溶液和水分别洗涤，无水 MgSO₄ 干燥过夜，蒸除乙醚得淡黄色液体，取少量粗品加入到 2,4-二硝基苯肼试液中，出现 2,4-二硝基苯腙黄色沉淀。醛用蒸馏方法提纯，2,4-二硝基苯腙用重结晶方法提纯。实验数据见表 1。

表 1 醛的实验数据

名称	外观	2,4-二硝基苯酚的熔点/°C		产率/%	IR, μm^{-1}
		测量值	文献值		
乙醛	无色液体	146~147	147 ^[6]	77.0	1730 (C=O)
正丁醛	无色液体	121~122	123 ^[7]	63.0	1647 (C=O)
正庚醛	无色油状液体	106~108	106.5~107 ^[8]	61.4	1696 (C=O)
异戊醛	淡黄色液体	120~125	122~123 ^[7]	58.1	1685 (C=O)
苯乙醛	无色液体	189~190	189~190 ^[7]	82.7	1705 (C=O)
叔丁基甲醛	淡黄色液体	209~210	210 ^[7]	43.0	1720 (C=O)

2 结果与讨论

2.1 反应机理

本文对四氢叶酸辅酶模型化合物苯并咪唑盐与 Grignard 试剂的反应机理进行了研究, 分离出了苯并咪唑盐与甲基碘化镁的反应中间体 1,2,3-三甲基苯并咪唑烷, m.p. 25~26°C, δ_{H} : 1.3(d, $J=5.5\text{Hz}$, 3H, C-H), 2.5(s, 6H, N-CH₃), 4.1(m, $J=5.5\text{Hz}$, 1H, C-H), 6.5(m, 4H, aromatic), 产率 85%, 中间体水解得到醛。说明苯并咪唑盐与 Grignard 试剂的反应首先是 Grignard 试剂与苯并咪唑盐的碳氮双键亲核加成得到苯并咪唑烷中间体, 苯并咪唑烷再在酸性条件下水解为产物醛。Grignard 试剂与苯并咪唑盐分子中的碳氮双键发生加成反应的原因是苯并咪唑盐的形成使碳氮双键极化, 从而使 Grignard 试剂的亲核加成反应成为可能, 这一反应机理类似于 C=O 双键的亲核加成反应, 和咪唑啉盐与 Grignard 试剂的反应机理相似。

2.2 结构和反应条件对反应产率的影响

反应中, 四氢叶酸辅酶模型化合物把一碳单元转移给了 Grignard 试剂的烃基, 反应产率从乙醛到正丁醛、正庚醛、异戊醛和叔丁基甲醛依次降低, 说明反应产率随 Grignard 试剂烃基体积的增大或支链的增多呈减小的趋势。实验发现, 苯并咪唑盐与 Grignard 试剂的反应以四氢呋喃作溶剂时产率较好, 反应应在适当多的四氢呋喃溶剂中进行, 以促使苯并咪唑盐的溶解。水解时温度为 20~25°C 时, 醛的产率较好。

参考文献

- [1] Bieraugel H, Plomp R, Hiemstra H C et al. Tetrahedron, 1983, 39(23): 3971~3979.
- [2] 史真, 顾焕. 中国科学(B 辑), 1996, 26(5): 403~408.
- [3] 史真, 强璐莉. 中国科学(B 辑), 1998, 28(3): 207~210.
- [4] Aulagnal J L, Elguero J, Jacquier R. Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 6: 2184.
- [5] Gilman H, Blatt A H. Org. Synth., 1941, Coll. Vol., 1: 306~307.
- [6] Fales H M. J. Am. Chem. Soc., 1955, 77: 5118.
- [7] Heilbron J. Dictionary of Organic Compounds. 5th Edition, New York: Chapman and Hall, 1982: B-03461, M-01184, P-00910, D-06937.
- [8] Meyer Slettinger, Charles R Dawson. J. Am. Chem. Soc., 1946, 68: 345.