

2-胺甲基环十二烷酮酯类化合物的合成及其生物活性研究

齐传民* 张关心 王蕴峰

(北京师范大学化学系 北京 100875)

摘 要 研究了 2-乙氧羰基环十二烷酮的 Mannich 反应和 Mannich 碱的胺交换反应的活性, 2-乙氧羰基环十二烷酮进行 Mannich 反应的位置在 2-乙氧羰基所取代的碳原子上, 大环酮的 Mannich 反应活性远远低于环戊酮和环己酮, 合成了 8 个 2-乙氧羰基环十二烷酮 Mannich 碱, 经过 IR ^1H NMR 及其元素分析等确证了它们的结构, 生物活性显示该类化合物具有一定的杀菌活性. 2-(4-溴苯胺)甲基-2-乙氧羰基环十二烷酮的质量分数为 200×10^{-6} 时具有较好的抗炎活性, 其抑制率为 48.2%.

关键词 环十二烷酮衍生物, Mannich 碱, Mannich 反应

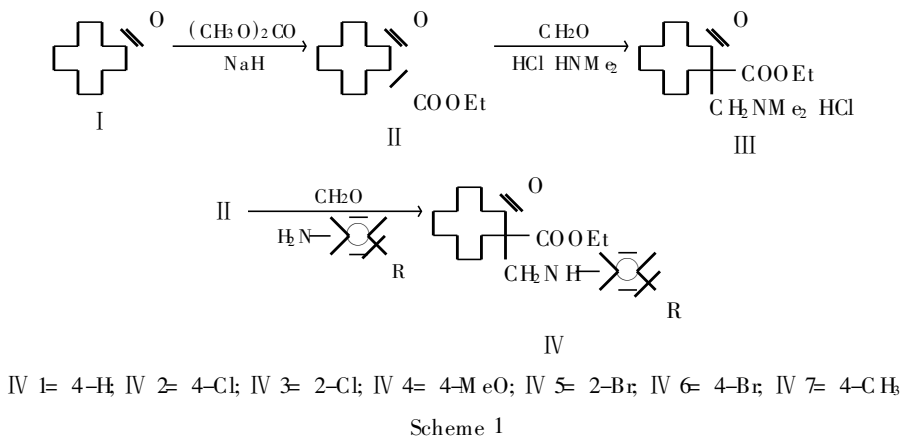
中图分类号: O622.4; O624.42

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2002)03-0243-04

许多含有不同取代基的大环化合物具有非常广泛的生物活性, 如: 具有抗高血压、杀菌、抗癌、抑制肿瘤生长、杀虫^[1-3]等, 因此对大环化合物的结构改造研究一直没有停止. 我们在研究小环化合物的过程中, 发现在环状化合物上引入胺甲基后其抗癌、抗炎活性显著增强^[4-7], 虽然在小环酮的 T 位上引入胺甲基很容易, 但在 2-乙氧羰基环十二烷酮的 T 位引入取代苯胺甲基还未见报道.

本文用环十二烷酮为原料在强碱作用下引入 2-乙氧羰基, 再将 2-乙氧羰基环十二烷酮与二甲胺盐酸盐和甲醛反应形成二甲胺 Mannich 碱盐酸盐; 最后将其与取代苯胺进行胺交换反应得到了 2-芳胺甲基-2-乙氧羰基环十二烷酮. 其合成路线见附图 (Scheme 1).



1 实验部分

熔点用 Yanaco 显微熔点仪测定, 温度计未校正. IR 用 Perkin-Elmer 938G 型红外分光光度计测定, KBr 压片. ^1H NMR 用 Bruker-500 MHz 核磁共振仪测定, 用氘代氯仿做溶剂, TMS 做内标; 元素分析用经典分析方法测定, 所有所测化合物均在 0.5% 的误差范围之内.

2-乙氧羰基环十二烷酮 (II) 的合成: 在 200 mL 的反应瓶中加入 4.4 g 氢化钠 (氢化钠质量分数为

2001-06-28 收稿, 2002-01-11 修回

国家自然科学基金资助项目 (29802001)

通讯联系人: 齐传民, 男, 1957 年生, 博士, 副教授; E-mail: qicmin@etang.com; 主要从事有机合成和药物化学方面的研究

50% ,溶于矿物油中 , 0.1 mol) 50 mL 无水苯 ,在搅拌条件下缓慢滴加 9.6 g (0.08 mol) 碳酸二甲酯 ,另将 7.8 g (0.04 mol) 环十二烷酮溶于 20 mL 无水苯中 ,并将其缓慢滴加到反应瓶中 ,滴毕 ,加热回流反应约 6 h. 冷却反应液 ,并在冷却条件下滴加 25 mL 冰醋酸 ,加入 60 mL 水于反应液中 ,搅拌并用乙醚萃取 ,通过饱和碳酸氢钠溶液 水等洗涤 ,干燥后 ,回收溶剂 ,减压蒸馏得产品 (148~ 151 °C /667 Pa) 8.8 g ,收率 84.0% . 文献值 144~ 145 °C /667 Pa.

2-二甲胺甲基-2-乙氧羰基环十二烷酮盐酸盐 (III) 的合成: 在 50 mL 的反应瓶中加入 8 mmol 2-乙氧羰基环十二烷酮 10 mmol 二甲胺盐酸盐 20 mL 无水乙醇 4 滴浓 HCl 和 20 mmol 甲醛水溶液 ,在 50 °C 条件下搅拌反应 3 h 后 ,再加入 10 mmol 甲醛水溶液 ,继续反应 6 h ,浓缩反应液加入少许丙酮 ,充分振荡 ,析出白色晶体 ,用无水乙醇和丙酮混合液重结晶 . 得白色晶体 1.3 g , 收率 53.2% . 熔点: 113~ 115 °C .

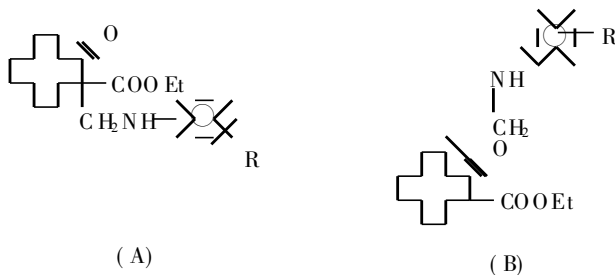
取代苯胺甲基-2-乙氧羰基环十二烷酮 (IV 1~ IV 7) 的合成: 将 2.6 g (7.5 mmol) 2-二甲胺甲基-2-乙氧羰基环十二烷酮盐酸盐 30 mL 无水乙醇及其所对应的取代苯胺投入到反应瓶中 ,室温搅拌 12~ 36 h ,滤出晶体 ,水洗 ,用丙酮和乙酸乙酯混合溶剂重结晶 . 所得目标物的结构分析结果见表 1.

对甲基苯胺甲基-2-乙氧羰基环十二烷酮 (IV 7) 盐酸盐的合成: 在反应瓶中加入 0.54 g (5 mmol) 对甲基苯胺 ,并将其溶于 5 mL 无水乙醇中 ,冰浴冷却 ,加入 2 mL HCl-乙醇溶液 ,搅拌反应生成盐酸盐 ,再加入 0.8 mL 甲醛溶液和 0.9 g (5 mmol) 2-乙氧羰基环十二烷酮 ,常温搅拌反应 24 h ,回收溶剂 ,并进一步蒸出溶剂至干 ,丙酮重结晶 ,得到 0.23 g 对甲基苯胺甲基-2-乙氧羰基环十二烷酮盐酸盐 (收率 15%) (其产品的 $^1\text{H NMR}$ 显示在 8.58 处有 NH 吸收峰) .

2 结果与讨论

2.1 2-乙氧羰基环十二烷酮的 Mannich 反应

2-乙氧羰基环十二烷酮在进行 Mannich 反应时 ,芳胺甲基可能进入 2 位或 12 位 ,产物的结构可能为 (A) 或 (B) . 根据 $^1\text{H NMR}$ 中 W3.38 处的亚甲基吸收峰是单峰 (因 NH 基团中的氢的分裂能力弱 ,几乎不使邻位的氢裂分) ,可以确定 Mannich 反应发生在 2 位上 ,即产物的结构为 (A) . 这与小环化合物 (如环戊酮 环己酮) 的 Mannich 反应结果是一致的 ,与有机反应理论也是一致的 .



直接经过芳胺 Mannich 反应合成环十二烷酮 Mannich 碱的收率非常低 ,仅为 15% ,但是相对应的 2-乙氧羰基环己酮 环戊酮等小环酮的 Mannich 反应收率均在 70% 以上^[8] ,环十二烷酮 Mannich 碱与芳胺的交换反应收率与环己酮 环戊酮等小环酮的 Mannich 碱的胺交换反应收率相比也显著下降 . 直接经 Mannich 反应得到的 Mannich 碱不仅收率低 ,且稳定性也显著降低 ,甚至在重结晶期间都可能分解 . 反应活性低的原因可能与环的大小有关 .

从反应原料芳胺取代基和收率的关系可以发现 ,芳胺苯环上的供电子基团有利于 Mannich 反应 ,收率高于吸电子基团 . 芳胺直接进行 Mannich 反应收率较低 ,有时难以反应 . 但芳胺与二甲胺 Mannich 碱 III 经胺交换反应得到芳胺 Mannich 碱的收率相对较高 . 本文中合成的二甲氨基甲基环十二烷酮盐酸盐及其取代苯胺 Mannich 碱均为新化合物 ,经 IR $^1\text{H NMR}$ 及其元素分析等表征 ,其结果见表

表 1 化合物的收率和物理数据

Table 1 Yield and physical data of target compounds

Compd.	Substituent	Yield/%	mp/℃	IR, ν / cm^{-1}	Elemental anal. (calcd.) %			$^1\text{H NMR}$, W
					C	H	N	
IV 1	4-H	57	91~ 93	3 380, 1 750	73. 62 (73. 54)	9. 51 (9. 19)	4. 03 (3. 90)	1. 12(t, 3H, OCH_2CH_3 , $J=7.2$ Hz), 3. 38(s, 2H, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N Ar}$), 3. 98~ 4. 09 (m, 3H, OCH_2 , N H)
IV 2	4-Cl	49	105~ 107	3 375, 1 750	66. 98 (67. 09)	8. 29 (8. 13)	3. 70 (3. 56)	1. 13(t, 3H, OCH_2CH_3 , $J=7.2$ Hz), 3. 40(s, 2H, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N Ar}$), 4. 00~ 4. 10 (m, 3H, OCH_2 , N H)
IV 3	2-Cl	42	76~ 78	3 375, 1 760	66. 86 (67. 09)	8. 37 (8. 13)	3. 61 (3. 56)	1. 12(t, 3H, OCH_2CH_3 , $J=7.2$ Hz), 3. 41(s, 2H, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N Ar}$), 3. 99~ 4. 11(m, 3H, OCH_2 , N H)
IV 4	4-M eO	65	69~ 71	3 380, 1 760	71. 06 (70. 95)	9. 14 (9. 00)	3. 66 (3. 60)	1. 15(t, 3H, OCH_2CH_3 , $J=7.2$ Hz), 3. 40(s, 2H, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N Ar}$), 3. 65(s, 3H, CH_3)
IV 5	2-Br	43	72~ 74	3 375, 1 760	60. 47 (60. 29)	7. 44 (7. 31)	3. 31 (3. 20)	1. 13(t, 3H, OCH_2CH_3 , $J=7.2$ Hz), 3. 39(s, 2H, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N Ar}$), 4. 01~ 4. 11(m, 3H, CH_2 & N H)
IV 6	4-Br	50	116~ 118	3 380, 1 740	60. 40 (60. 29)	7. 52 (7. 31)	3. 46 (3. 20)	1. 14(t, 3H, OCH_2CH_3 , $J=7.2$ Hz), 3. 39(s, 2H, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N Ar}$), 4. 01~ 4. 13 (m, 3H, OCH_2 , N H)
IV 7	4- CH_3	62	102~ 104	3 380, 1 740	72. 92 (74. 00)	9. 58 (9. 38)	3. 90 (3. 75)	1. 13(t, 3H, OCH_2CH_3 , $J=7.2$ Hz), 3. 36(s, 2H, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N Ar}$), 4. 00~ 4. 12(m, 3H, OCH_2 , N H)

2. 2 生物活性

采用含毒介质法测定了小麦赤霉、番茄早疫、棉花立枯、花生褐斑等 4种离体菌种的杀菌活性,结果发现所试化合物对小麦赤霉和棉花立枯显示出较好的杀菌活性,其中以 4-Br 取代的目标物 IV 6 活性最好,它对小麦赤霉和棉花立枯的活性达到 70% 以上,对其它病菌也有一定的杀伤作用,结果如表 2 所示.

表 2 一些目标物的杀菌活性

Table 2 Antifungal activity of some target compounds(%)

Compd.	<i>Gibberella zeae</i>	<i>Alteraria Solani</i>	<i>Cercospora beticola</i>	<i>Phoma asparagi</i>
IV 2	67. 6	49. 0	59. 8	32. 4
IV 4	52. 3	32. 7	66. 8	21. 4
IV 5	61. 2	38. 8	53. 6	39. 5
IV 6	71. 4	62. 6	75. 2	48. 1

Dosage of compounds tested in mass fraction of 50×10^{-6} .

用二甲苯致炎方法将化合物 IV 6[2-(4-溴苯胺)甲基-2-乙氧羰基环十二烷酮]对小白鼠进行的抗炎活性结果显示, 200×10^{-6} 质量分数剂量时具有较好的抗炎活性,其抑制率为 48. 2%;但是当剂量为 100×10^{-6} 质量分数时未显示活性.

参 考 文 献

1 Charles Parthirna. *Tetrahedron Lett* [J], 1991, **32** 2 323

2 Koji Yamamoto, Koji Noda, Yoshi Okamoto. *J C S Chem Commun* [J], 1985, (20): 1 421

3 BAI Dong-Lu(白东鲁). *Chin J Organ Chem* (有机化学) [J], 1981, (8): 1

4 QI Chuan-Min(齐传民), JI Zhi-Zhong(计志忠), CHEN Hai-Tao(陈海涛), *et al.* *Chin J Med Chem* (中国药物化学) [J], 1995, **5**(3): 157

5 QI Chuan-Min(齐传民), JI Zhi-Zhong(计志忠), LI Yu-Lan(李玉兰), *et al.* *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报) [J], 1996, **17**(2): 258

6 QI Chuan-Min(齐传民), JI Zhi-Zhong(计志忠), LI Hong-Tao(李洪涛), *et al.* *Chin J Med Chem* (中国药物化学) [J], 1995, **5**(4): 235

7 QI Chuan-Min(齐传民), CHEN Wan-Yi(陈万义), WANG Wen-Jun(王文军). *Chin J Appl Chem* (应用化学) [J], 1998, **15**(2): 32

8 ZHANG Xia(张霞), XU Xiu-Juan(徐秀娟). *J Beijing Normal Univ*(Natur Sci) (北京师范大学学报 (自然科学版)) [J], 1997, **33**(4): 506

Synthesis and Biological Activity
of 2-Arylaminomethyl-
2-ethoxycarbonyl-cyclododecanone

QI Chuan-Min* , ZHANG Guan-Xin, WANG Yun-Feng
(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875)

Abstract Eight Mannich bases were synthesized from reaction of formaldehyde and dimethylamine hydrochloride and substituted anilines, respectively with 2-ethoxycarbonyl-cyclododecanone. Their structures were confirmed by IR ¹H NMR and elemental analysis. Mannich reaction of an amine was occurred at 2nd position of 2-ethoxycarbonyl-cyclododecanone. The preliminary *in vitro* bioassys of some compounds indicated that some of compoundsIV showed certain fungistatic activity against plant pathogens. 4-Br substituted phenyl aminomethyl-2-ethoxycarbonyl-cyclododecanone exerted appreciable inhibitory effect on xylene-induced ear edema in mice.

Keywords cyclododecanone derivative, Mannich base, fungistatic activity