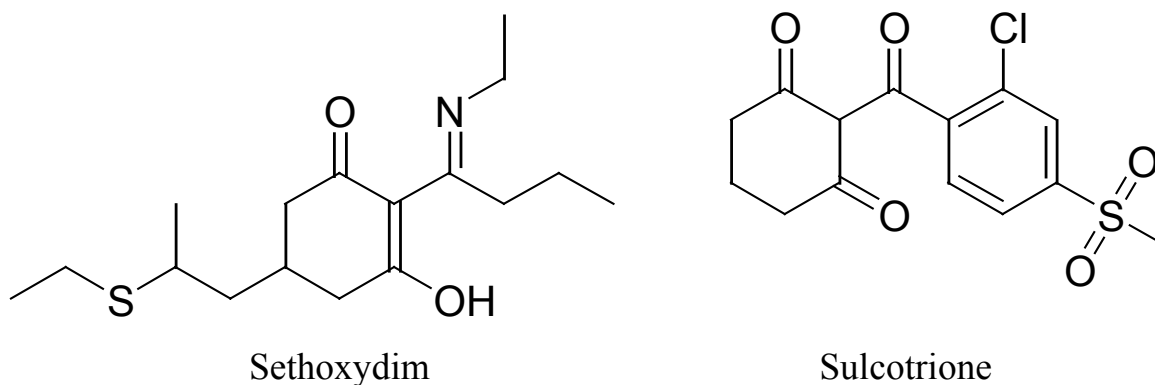


第一部分、2-醯基-1,3-環己雙酮之烯醇酯異構化及其  
反應機構的研究



## 壹、緒論

2-醯基-1,3-環己雙酮與其他的衍生物早就被人們所知曉，因為它們被廣泛的用來當作具有生物活性的受質。例如，sethoxydim<sup>1</sup>與sulcotrione<sup>2</sup>這兩種在商業上被使用的除草劑，如圖一所示。他們都具有2-醯基-1,3-環己雙酮一半以上的結構，分別為乙醯輔酶A羧化酶( acetyl-CoA carboxylase, ACCase )<sup>3</sup>與對羥基苯丙酮酸雙氧酶( 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, 4-HPPD )<sup>4</sup>的強抑制劑。最近，2-醯基-1,3-環己雙酮上的 triketone 官能基更被用來當作一級胺保護基<sup>5</sup>和作為固相勝肽合成上的連接子<sup>6</sup>。



圖一：除草劑 Sethoxydim 與 Sulcotrione 結構

**Sethoxydim :**

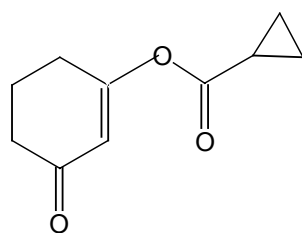
(*RS*)-(*EZ*)-2-(1-ethoxyiminobutyl)-5-[2-(ethylthio)propyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one。

**Sulcotrione :**

2-(2-chloro-4-mesylbenzoyl)cyclohexane-1,3-dione。

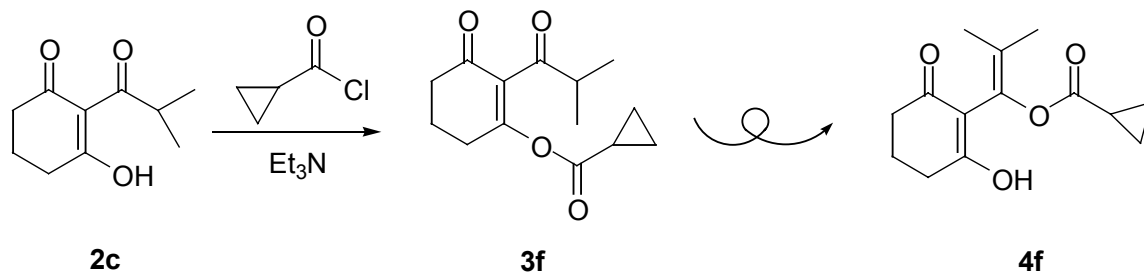
在我們不斷地努力研發新型對羥基苯丙酮酸雙氧酶的強抑制劑，用來提供治療致命的疾病酪氨酸血症第一型<sup>7</sup>的另一個選擇時，我們從 2-醯基-1,3-環己雙酮中發現一個條件要求並不嚴苛的醯醇酯異構化反應。

由先前的研究中<sup>8</sup>，我們發現了一個結構簡單的新型抑制劑為 3-cyclopropanecarbonyloxy-2-cyclohexen-1-one<sup>9</sup>，如圖二所示，用來抑制對羥基苯丙酮酸雙氧酶，IC<sub>50</sub>為0.03 μM，是個非常好的抑制劑。為了更進一步研究此類型抑制劑，我們合成了一些衍生物，其中化合物 **3f** 以及合成方法如圖三所示。



3-cyclopropanecarbonyloxy-2-cyclohexen-1-one

圖二：新型4-HPPD之抑制劑結構



圖三、化合物**3f**以及合成方法

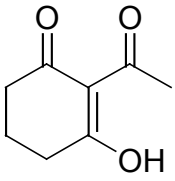
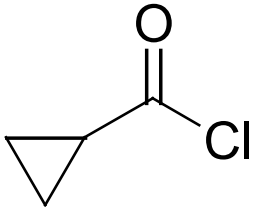
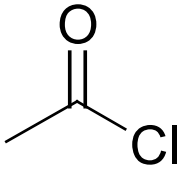
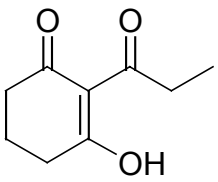
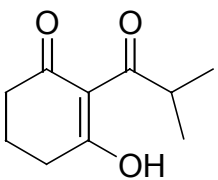
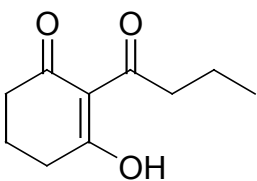
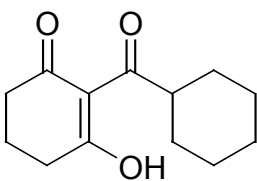
首先將化合物 **2c** ( 2-isobutyryl-1,3-cyclohexanedione ) 與 cyclopropanecarbonyl chloride 加入二氯甲烷中再以適量的三乙基胺當鹼進行酯化反應形成相對應的酯類 **3f**。結果發現烯醇酯 **3f** 在無溶劑或在室溫的情況下會經異構化反應得到產物 **4f**。

產物 **4f** 並非是我們預期的產物，而一般的酯類在無酸與鹼性環境下很穩定，所以此種現象引起我們高度的研究興趣，於是我們改變起始物以及鹼氣，研究其反應機構與導致此異構化的驅動力為何。

## 貳、實驗設計

由於化合物 **3f** 在無溶劑或是在室溫的情況下曾經異構化反應得到化合物 **4f**，所以我們假設有一驅動力會使化合物 **3f** 向穩定的一方進行，於是合成具有不同立體障礙官能基的起始物 **2a-e**，與環丙基醯氯與乙醯氯進行酯化反應，如表一所示。其鹼皆為三乙基胺，反應條件均一致。

合成一系列具有不同 2-醯基團側鏈的 2-醯基-1,3-環己雙酮，圖譜判斷以  $^1\text{H NMR}$  為主，另外也以 X-ray 圖譜作為判斷的依據，並以  $\text{D}_2\text{O}$  作同位素標定，用來測試此反應機構與探討影響此異構化反應產率的因素為何。

起始物	醯氯
 <p style="text-align: right;"><b>2a</b></p>	 <p style="text-align: center;">cyclopropane carbonyl chloride</p>  <p style="text-align: center;">acetyl chloride</p>
 <p style="text-align: right;"><b>2b</b></p>	
 <p style="text-align: right;"><b>2c</b></p>	
 <p style="text-align: right;"><b>2d</b></p>	
 <p style="text-align: right;"><b>2e</b></p>	

表一：起始物 (2a–e) 與醯氯之結構表

## 參、結果與討論

由圖三之反應結果發現，酯類 **3f** 在無溶劑或是在室溫的情況下會發生另一反應，在 TLC 片上極性變大，將其純化後測  $^1\text{H}$  NMR 發現酯類產物轉變為化合物 **4f**，這顯示化合物 **4f** 可能是經由一分子內的遷移反應而產生的。

我們並將起始物換成化合物 **2a** 或 **2b**，也會有相同的分子內遷移反應發生，而將環丙基醯氯換成乙醯氯也是一樣。我們把化合物 **2c** 與環丙基醯氯反應後經分子內遷移所得化合物 **4f** 的晶體以 X-ray 晶體繞射分析，所得的明確結構如圖四所示，這證明了我們推測的產物 **4f** 是正確的。

