



无毒合成氯胺酮：一条新的高效路线

NEGAR ZEKRI、REZA FAREGHI-ALAMDARI* 和 BEHNAZ MOMENI-FARD 化学与化学工程学院, Malek Ashtar 理工大学, 15875-1774, 德黑兰, 伊朗 电子邮件: reareghialamdari@mut.ac.ir; reza_fareghi@yahoo.com

MS 于 2020 年 1 月 4 日收到; 2020 年 6 月 11 日修订; 2020 年 6 月 12 日接受

抽象的。氯胺酮[2-(2-氯苯基)-2-甲氨基-环己烷-1-酮]已用于兽医和人类医学。在这项研究中, 通过使用羟基酮中间体, 开发了一种新的有效的氯胺酮合成方案。这种药物的合成分五个步骤完成。首先, 使环己酮与2-氯苯基溴化镁试剂反应, 然后在酸性离子液体1-甲基-3-[2-(二甲基-4-磺丁基铵)乙烷]咪唑氢存在下脱水。硫酸酯化得1-(2-氯苯基)-环己烯。合成的烯烃被高锰酸钾氧化, 得到相应的羟基酮中间体。该中间体被甲胺亚胺化, 最后所得亚胺在高温下重排, 从而合成了氯胺酮。所有中间体和产物均通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 IR 光谱进行表征。不需要使用有毒的溴(在大多数报道的氯胺酮合成过程中都使用溴)、反应产率高、使用市售且安全的材料以及在脱水步骤中不需要使用腐蚀性酸是一些优点该程序与常见报道的氯胺酮合成程序相比。

关键词。氯胺酮; 麻醉药; 酸性离子液体; 无毒程序; 2-羟基环己酮。

1. 介绍

氯胺酮(图 1)是一种用于人类和兽药的麻醉和镇痛药物。它还被用作抗抑郁药, 治疗酒精成瘾和反射性交感神经营养不良。1970 年, 它被用作战场麻醉剂。

由于其重要性和上述应用, 人们为合成该化合物及其衍生物做出了许多努力。在最常用的方法中(Stevens 1966), 2-氯苯甲腈与环戊基溴化镁试剂反应合成酮中间体。此外, 该中间体用溴进行溴化, 羰基官能团亚胺化, 然后热重排产生氯胺酮(方案1)

史蒂文斯方法基于亚胺中间体的形成和热重排。该亚胺是由2-氯苯基环戊基酮与有毒的溴进行溴化, 然后与甲胺反应合成的。这些方法的一些缺点是使用有毒的溴、在非常高的温度下热重排步骤困难且产物产率低。

2012 年, 以1, 2-环己二酮为原料合成了氯胺酮。在该方法中, 首先选择性地保护该化合物的一个羰基以产生单缩醛化合物。然后, 单缩醛与格氏试剂反应生成相应的醇。在第二步中, 用甲胺进行亚胺化, 最后, 该亚胺的热重排产生氯胺酮和五元环作为副产物(方案2)。采用昂贵的1, 2-环己二酮为起始原料, 选择性保护其中一个官能团收率低

*用于通信

电子补充材料: 本文的在线版本 (<https://doi.org/10.1007/s12039-020-01827-9>) 包含补充材料, 可供授权用户使用。

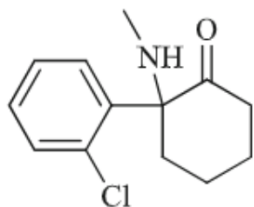
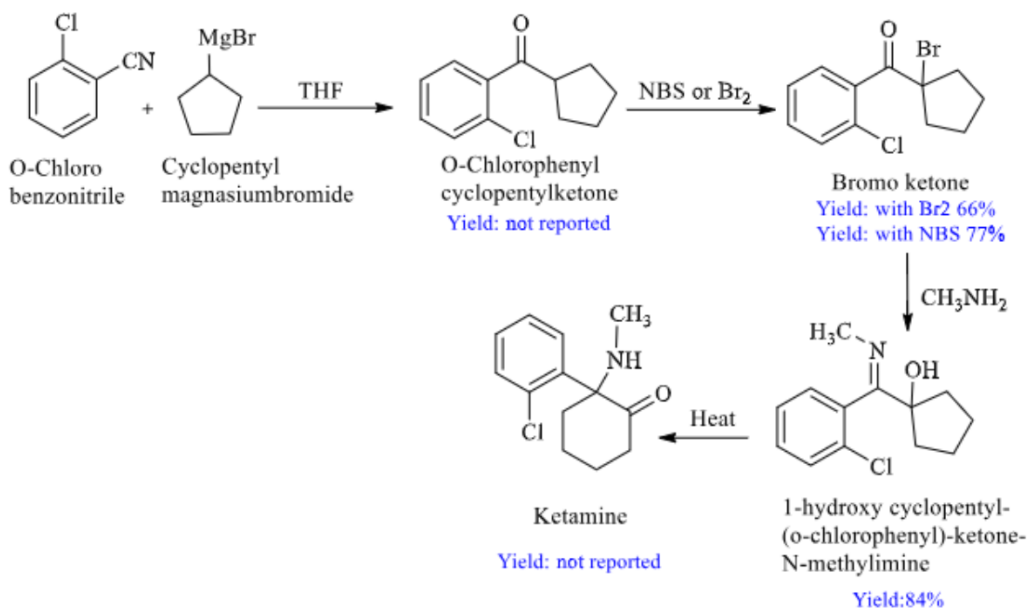


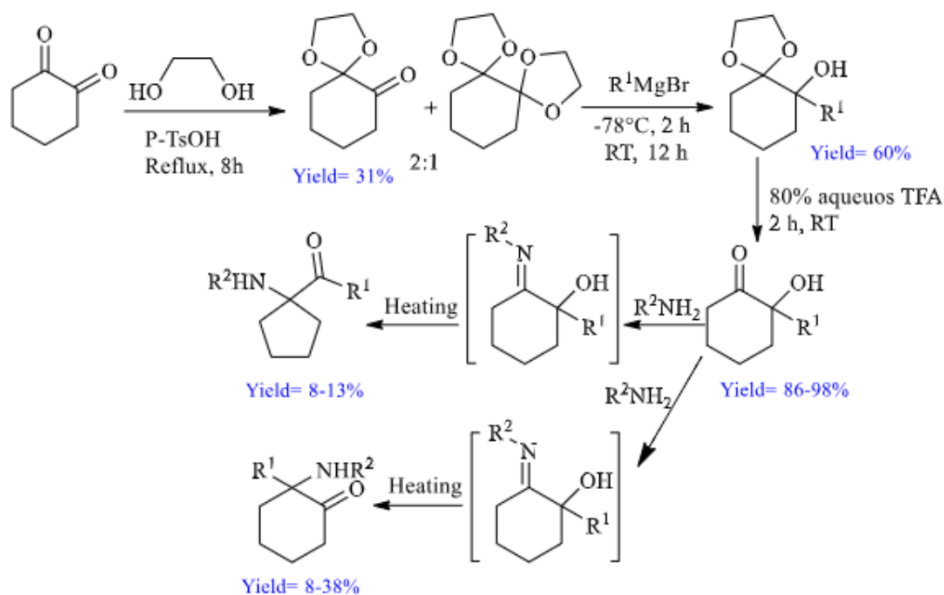
图 1. 氯胺酮的结构。

该方法的缺点是二酮的分离、受保护的单缩醛与二缩醛化合物的繁琐分离以及重排步骤的收率低。

由于氯胺酮的用途广泛, 为了纠正以往工艺的一些缺点, 如中间体少、产品收率低、使用有毒的溴、工艺复杂、选择性保护等,

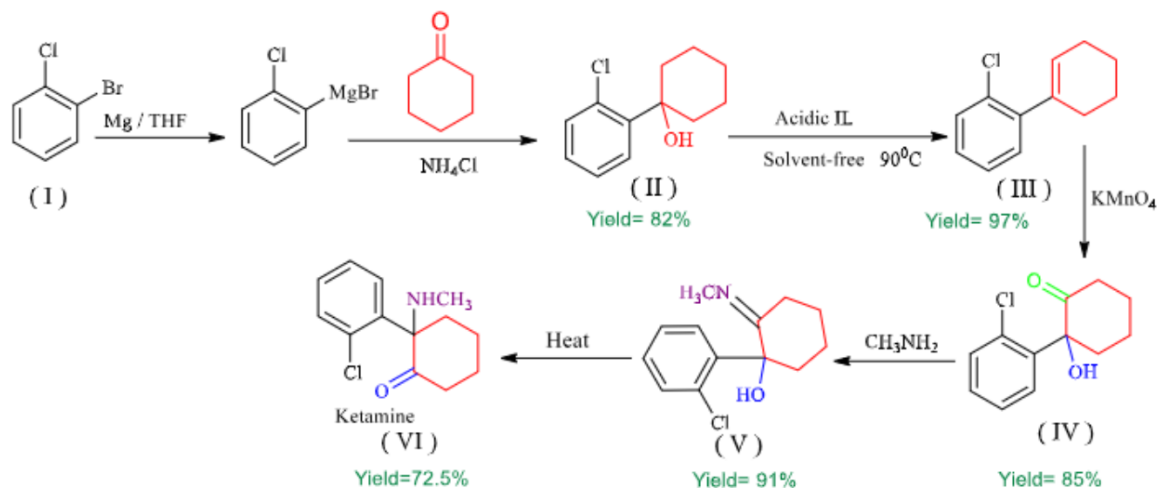


方案1. 由2-氯苯甲腈合成氯胺酮的路线。



$R^1 = \text{Ph, Me; } R^2 = \text{Bn, n-Hex, n-Pr, i-Pr, n-Bu, Ph, 4-Cl-ph}$

方案2. 1, 2-环己二酮合成氯胺酮的路线。



方案3. 1-溴-2-氯苯合成氯胺酮的路线（本研究设计）。

一个相同的羰基的合成伴随着低产率，我们提出了一种新的有效的氯胺酮合成路线。本研究的主要目的是介绍一种合成氯胺酮的新方法，该方法除了产品收率高外，不使用有毒物质，更重要的是能够扩大规模。由于特定任务的离子液体在有机合成中有许多应用，并且我们已经合成并应用了不同的酸性离子液体用于绿色合成应用，因此该项目的另一个重要目标之一是使用这些试剂代替腐蚀性无机酸和有毒溶剂。氯胺酮合成的设计步骤如方案 3 所示。

将1-溴-2-氯苯 (23.90g, 125mmol) 在250mL无水THF中的溶液滴加到混合物中。将反应混合物在N₂气氛下在室温下再次搅拌2小时。随后，将环己酮 (9.80g, 100mmol) 在500mL THF中的溶液滴加到反应混合物中。将混合物在N₂下于室温搅拌24小时。然后，将其倒入碎冰和氯化铵的混合物中。分离有机层并用水和盐水洗涤。将其用无水 MgSO₄ 干燥。通过旋转蒸发器蒸发溶剂，产生粗产物1-(2-氯苯基)-环己-1-醇。通过硅胶柱色谱法 (20:3己烷/乙酸乙酯) 纯化产物产生纯醇，为油状黄色液体，产率82%。

FT-IR (纯): ν (cm): 3742 (OH)、752 (C-Cl)。HNMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm): 1.60 - 1.93 (8H, m, CH), 2.19 - 2.25 (2H, m, CH), 2.06 (1H, s, OH), 7.17 - 7.37 (3H, m, Ar-H), 7.66 (1H, d, Ar-H, $J = 7.0$ 赫兹)。¹³C-NMR (CDCl₃, 125MHz): δ (ppm): 22.1、26.0、38.0、72.9、126.4、128.1、128.5、129.2、133.3、135.6。积分。对于CH₂OC₁₂C, 68.41; H, 7.12%。发现C, 68.40; H, 7.14%。

2. 实验性的

2.1 化学品和仪器

所有化学品均购自 Merck 和 Aldrich 化学公司。使用 KBr 颗粒或液膜在 Nicolet 800 仪器上记录红外光谱。H-NMR 和 ¹³C-NMR 谱是在 Bruker Avance DRX-500 MHz 光谱仪上以 CDCl₃ 和四甲基硅烷 (TMS) 作为内标进行测量的。使用 Heraeus CHN 快速分析仪进行元素分析 (C、H、N)。

2.3 1-甲基-3-[2-(二甲基-4磺丁基铵)乙烷]咪唑硫酸氢盐的制备

根据我们之前报道的工作合成了酸性离子液体。

2.2 1-(2-氯苯基)-环己烷1-醇(II)的合成

将五个碘晶体添加到镁 (3.65 g, 150 mmol) 在500 mL无水四氢呋喃 (THF) 中的混合物中。将混合物在N₂气氛下回流2小时并冷却至室温

2.4 1-(2-氯苯基)-环己烯(III)的合成

2.4a 在对甲苯磺酸 (PTSA) 存在下合成 1-(2-氯苯基)-环己烯 (III): 合成的醇 (II) (21.05 g, 100 mmol), 对甲苯磺酸

将酸(2.10 g, 11 mmol)和500 mL 甲苯添加到配备回流冷凝器和 Dean-Stark 装置的三颈烧瓶中。将反应混合物在N₂气氛下在110°C搅拌10小时。通过薄层色谱法(TLC)监测反应进程。反应完成后,通过旋转蒸发器减压除去甲苯。此外,添加1.5L二氯甲烷和500mL NaHCO₃ (10%)。分离有机层并用无水MgSO₄干燥。最后,通过蒸发溶剂并用硅胶柱色谱法(己烷)纯化,获得纯无色液体状的1-(2-氯苯基)-环己烯(产率88%)。

2.4b 在1-甲基-3-[2-(二甲基-4-磺丁基-铵)乙烷]咪唑鎓硫酸氢存在下合成1-(2-氯苯基)-环己烯(III):合成的醇(II)(21.05 g, 100 mmol)和1-甲基-3-[2-(二甲基-4-磺丁基-铵)乙烷]咪唑鎓硫酸氢盐将(0.80g, 2.0mmol)装入配有回流冷凝器和Dean-Stark装置的三颈烧瓶中。此外,将其加热至90°C并在相同温度下保持30分钟。通过TLC监测反应进程。通过用己烷(2×9×25mL)萃取简单地分离产物(1-(2-氯苯基)-环己烯)并用无水MgSO₄干燥。最后,通过蒸发溶剂并用硅胶柱色谱法纯化,得到纯无色液体(己烷)1-(2-氯苯基)-环己烯(收率97%)。

FT-IR (纯): ν (cm): 1703 (C=C)、754 (C-Cl)。HNMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm): 1.68 - 1.73 (2H, m, CH), 1.76 - 1.79 (2H, m, CH), 2.19 - 2.22 (2H, td, CH, J = 9.0, 3.0赫兹), 2.30 - 2.33 (2H, m, CH), 5.68 (1H, t, -C=CH, J = 3.0 Hz), 7.16 - 7.27 (3H, m, Ar-H), 7.35 (1H, d, Ar-H, J = 7.5 Hz)。¹³C-NMR(CDCl₃, 125MHz): δ (ppm): 23.0、23.4、26.2、30.0、117.9、127.0、128.9、130.0、130.8、132.0、132.8、133.1。肛。计算。对于CHCl₃ C, 74.80; H, 6.75%。实测值C, 74.80; H, 6.74%。

2.5 2-(2-氯苯基)-2-羟基环己烷-1-酮(IV)的合成

将1-(2-氯苯基)-环己烯(14.40g, 75mmol)添加至150mL H₂O和370mL丙酮的混合物中。此外,将乙酸(12.5mL)加入到反应混合物中并在室温下搅拌45分钟。然后将溶解在37.5mL H₂O中的KMnO₄(16.60g, 105mmol)和150mL丙酮滴加到反应混合物中。将混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应进程。随后,缓慢加入硫酸:H₂O(75:600)溶液并在室温下搅拌30分钟。然后加入NaNO₃(10.20g, 120mmol)并在室温下搅拌30分钟,并加入800mL乙醚

用NaOH中和有机层。分离有机层后,用MgSO₄干燥。最后,通过旋转蒸发器蒸发溶剂并通过硅胶柱色谱法(20:3己烷/乙酸乙酯)纯化产物,产生黄色液体状的2-(2-氯苯基)-2-羟基环己烷-1-酮(产率, 85%)。

FT-IR (纯): ν (cm): 3446(OH)、1722 (C=O)、1269 (C-O)、756 (C-Cl)。H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm): 1.53 - 1.68 (2H, m, CH), 1.87 - 1.96 (2H, m, CH), 2.41 (2H, tt, Ph-C(OH)-CH-, J = 6.0, 2.0 Hz), 2.58 (2H, tt, O=C-CH-, J = 7.5, 2.5 Hz), 6.42 (1H, s, OH), 7.28 - 7.40 (3H, m, Ar-H), 7.59 (1H, d, Ar-H, J = 8.0 Hz)。¹³C-NMR(CDCl₃, 125MHz): δ (ppm): 18.0、26.6、30.1、35.1、92.8、126.2、128.1、129.8、130.1、133.7、137.4、204.0。肛。计算。对于CH₂Cl₂C, 64.14; H, 5.79%。发现C, 64.17; H, 5.78%。

2.6 2-羟基-2-(2-氯苯基)-1环己烷-N-甲亚胺(V)的合成

在250mL圆底烧瓶中,倒入2-(2-氯苯基)-2-羟基环己烷-1-酮(11.20g, 50mmol)、KCO₃(2.05g, 15mmol)和50mL甲胺,并避光保存并在室温下搅拌48小时。此外,将反应混合物用干燥THF洗涤,过滤并通过旋转蒸发器蒸发溶剂。最后,通过硅胶柱色谱法(20:3己烷/乙酸乙酯)纯化产物,产生白色液体状的2-羟基-2-(2-氯苯基)-1环己烷-N-甲基亚胺(产率91%)。

FT-IR (纯): ν (cm): 3744 (OH)、1645 (C=N)、1262 (C-O)、756 (C-Cl)。H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm): 0.59 (3H, s, CH), 1.59 - 1.65 (2H, m, CH), 1.76 - 1.83 (2H, m, CH), 2.68 (2H, m, CH), 2.68 (2H, m, CH) tt, Ph-C(OH)-CH-, J = 7.5, 2.5 Hz), 2.83 (2H, tt, -N=C-CH-, J = 6.0, 2.0 Hz), 6.62 (1H, s, OH), 7.46 - 7.59 (3H, m, Ar-H), 7.79 (1H, d, Ar-H, J = 7.5 赫兹)。¹³C-NMR(CDCl₃, 125MHz): δ (ppm): 18.0、26.9、27.1、29.4、43.0、72.8、127.1、128.4、129.8、130.0、135.5、137.2、163.9。肛。计算。对于C₂H₂NC₁₀C, 65.68; H, 6.74; 氮, 5.89%。实测值C, 65.68; H, 6.73; 氮, 5.90%。

2.7 氯胺酮(VI)的合成

在圆底烧瓶中,将2-羟基-2-(2-氯苯基)-1环己烷-N-甲基亚胺(5.90g, 25mmol)添加至120mL十氢化萘中。将混合物在170°C搅拌4小时。用HCl(0.1M)萃取有机产物。然后用NaOH(0.1M)中和反应混合物。用二氯甲烷萃取产物。蒸发溶剂后,得到无色油状的氯胺酮(收率72.5%)。

FT-IR (纯): ν (cm): 3421 (N-H)、1748 (C=O)、756 (C-Cl)。H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm): 1.67 - 1.74 (2H, m, CH), 1.77 - 1.85 (2H, m, CH), 2.76 (2H, tt, C(NH)-CH, J = 7.5, 2.5 Hz), 2.79 (1H, s, NH), 2.82 (2H, tt, O=C-CH-, J = 6.0, 2.0 Hz), 3.78 (3H, s, CH),

7.65–7.74 (3H, m, Ar-H)、7.79 (1H, d, Ar-H, J = 8.0 Hz)。

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm): 19.1、28.5、31.6、34.9、36.9、82.0、127.9、128.2、128.8、130.5、132.1、137.2、208.2。峰门计算 对于 C₁₀H₁₀Cl₂O。

3. 结果与讨论

如方案3所示, 2-氯苯基溴化镁与环己酮之间的反应, 然后用酸性IL脱水并用KMnO₄氧化, 导致中间体(IV)的合成。最后, 甲胺与该中间体反应, 并对生成的亚胺(V)进行热重排, 生成氯胺酮。为了提高醇(II)的合成产率, 进行了一些优化

表1.醇(II)合成反应条件的优化。

入口	1-溴-2-氯苯 (毫摩尔) (一)	温度 (°C)	屈服 (%)
1	1	0	痕迹
2	1	10	痕迹
3	1	25	74
4	1	66	70
5	1.10	25	78
6	1.25	25	82
7	1.40	25	82

^a 所有实验中均使用 1 mmol 环己酮。

^b 产率是相对于环己酮的量确定的。

研究了反应物摩尔比、反应温度等参数对醇(II)合成的影响。这些优化的结果如表 1 所示。

可以看出, 选择1-溴-2-氯苯与环己酮的摩尔比为1.25并且将温度设置为25℃时获得最佳结果。

换句话说, 本研究的重要之处在于选择了脱水, 然后将烯烃(III)氧化为酮醇(IV); 这使得设计一种获得氯胺酮的新方法成为可能。在两种不同的条件下测试醇(II)的脱水, 使用PTSA的甲苯溶液作为溶剂和使用酸性IL作为试剂和溶剂。结果如表2所示。

表 2 显示在酸性 IL 存在下获得最佳结果。使用酸性IL进行脱水步骤的优点是无需使用腐蚀性酸和有毒溶剂, 此外脱水收率高且IL可重复使用。脱水步骤的合理机制如图 2 所示。

用 KMnO₄ 氧化合成的烯烃(III)生成 2-(2-氯苯基)-2-羟基环己烷-1-酮(IV)作为重要的中间体(方案 4)。

第四步, 通过该化合物与甲胺的反应进行(IV)的亚胺化。该反应在 0.04 g 碳酸钾存在下, 在黑暗和无溶剂条件下进行(方案 5)。

最后, (V)的热重排产生氯胺酮。

表 2. 在 PTSA 或酸性 IL 存在下, 由醇 (II) 脱水合成烯烃 (III)。

入口	试剂/用量mol (%)	溶剂	温度 (°C)	Time	屈服 (%)
1	PTSA/10	甲苯	110	10 h	88
2	酸性 IL/1	无溶剂	90	30 分钟	97

^a 孤立的产量。

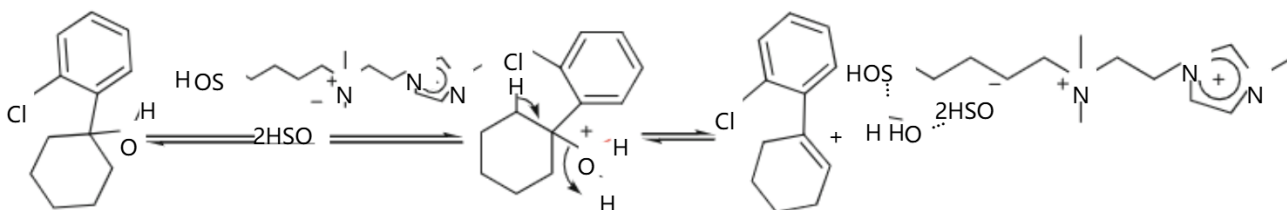
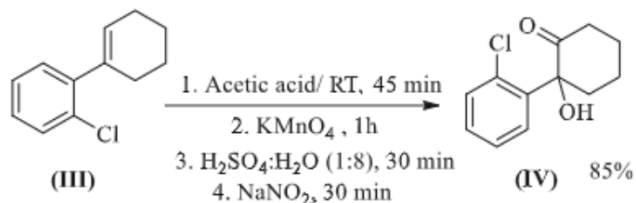
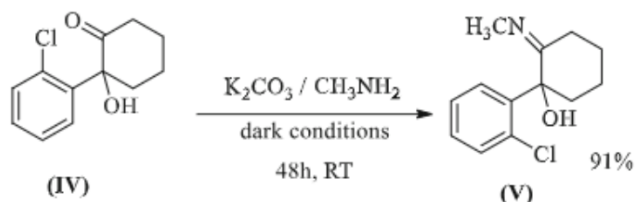


图 2. 1-(2-氯苯基)-环己烷-1-醇(II)用酸性离子液体脱水。



方案4.由1-(2-氯苯基)-环己烯合成2-(2-氯苯基)-2-羟基环己烷-1-酮。



方案5.由2-(2-氯苯基)-2-羟基环己烷-1-酮合成2-羟基-2-(2-氯苯基)-1-环己烷-N-甲亚胺。

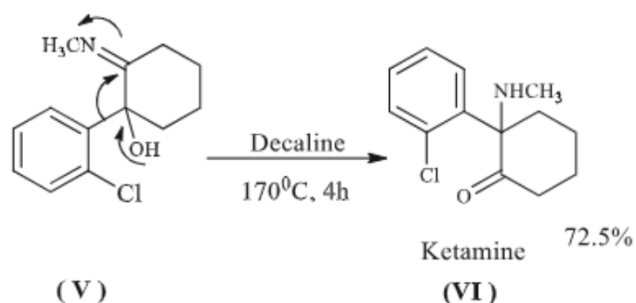


图 3. 2-羟基-2-(2-氯苯基)-1-环己烷-N-甲胺 (V) 热重排生成氯胺酮的合理机制。

该步骤在两种不同的高沸点溶剂中完成：十氢化萘和二苯醚。结果表明，当重排在二苯醚中进行时，该步骤的收率为50%，但该步骤中使用达卡因作为溶剂，收率提高至72.5%，因此使用十氢萘作为溶剂进行了重排反应。重排步骤并将温度升高至其回流温度（170°C）以获得最佳结果。热重排步骤机制如图3所示。

4. 结论

总之，根据氯胺酮合成的重要性，另一方面，根据已报道的合成该药物的方法的缺点，开发了一种新的、有效的氯胺酮合成路线。在此过程中，氯胺酮是由以下物质合成的：

1-溴-2-氯苯采用安全的五步工艺。对各步骤的条件进行了优化。所有中间体和产物的特征在于

¹H-NMR 和红外光谱。我们在这项研究中重点关注有毒溴的删除，溴是报道最多的氯胺酮合成过程中的主要试剂。此外，我们使用酸性 IL 作为一种安全、绿色、可重复使用的试剂，用于无溶剂脱水步骤。另一个重要的问题是产量的提高；幸运的是，我们成功了。该方法的优点是产品收率高、使用可用且安全的材料以及从过程中消除有毒溴。

补充信息 (SI)

有关使用 ¹H-NMR 和 IR 光谱表征化合物的所有其他信息均在 www.ias.ac.in/chemsci 上提供的支持信息中提供。

致谢

作者感谢马利克斯斯塔理工大学对这项工作的支持。

参考

- Lankenau S, Sanders B, Bloom J, Hathazi D, Alarcon E, Tortu S 和 Clatts M 2007 年 美国三个年轻
- Jovaisa T, Laurinenas G, Vosylius S, Sipylaite J, Badaras R 和 J. Ivaskевичius 2006 氯胺酮对阿片类
- Adams H 1997 [S-(?) -氯胺酮。全静脉麻醉和镇痛期间的循环相互作用] Anaesthesist 46 1081 4. Elia N 和 Tramer`r M 2005 氯胺酮和术后疼痛：随机的定量系统评价
- 试验 J. 头痛 疼痛 113 61
- Saito O, Aoe T, Kozikowski A, Sarva, Neale J 和 Yamamoto T 2006 区域麻醉和疼痛。能。 J. 阿内斯。 53 891
- Morris P J, Moaddel R, Zanos P, Moore C E, Gould T, Zarate CA 和 Thomas C J 2017 氯胺酮代谢物 Org 的合成和 N-甲基-d-天冬氨酸 (NMDA) 受体活性。莱特。 19 4572 7. Harrison N 和 Simmonds M 1985 对大鼠大脑皮层切片中一些 N-甲基 D-天冬氨酸拮抗剂的定量研究 Br. J. Pharmacol. 84 381 8. Krupitsky E M, Burakov A M, Dunaevsky I V, Romanova TN, Slavina TY 和 Grinenko A Y 2007 对海洛因依赖者进行单次氯胺酮辅助心理治疗与重复疗程 J.

9. Goldberg M E、Domsy R、Scaringe D、Hirsh R、Dotson J、Sharaf I、Torjman MC 和 Schwartzman R J 2005 多日低剂量氯胺酮输注治疗复杂区域疼痛综合征 疼痛医师 8 175
10. Correll G E、Maleki J、Gracely E J、Muir J J 和 Harbut R E 2004 年亚麻醉氯胺酮输注疗法：对复杂区域疼痛综合征 Pain Med 的新型治疗方法的回顾性分析。 5 263
11. Haque I U、Sadaf S 和 Tariq M 2008 氯胺酮 - 简短回顾。科学。国际。(拉合尔) 20 197
12. Brunner H、Kagan HB 和 Kreutzer G 2003 不对称催化。第153部分：金属催化的对映选择性 α -酮醇重排四面体：不对称性
217743. Sulake RS、Chen C、Lin H R 和 Lua A C 2011 氘标记氯胺酮代谢物脱氢去甲氯胺酮-d Bioorg 的合成。医学。化学。 21 5719
14. Wang T、Jiao N 2013 TEMPO 催化 C=C 双键断裂烯烃的好氧化和氮化 J. Am. 21 5719 化学。苏克。 135 11692
15. Ahmadi A、Khalili M 和 Asadi A 2014 氯胺酮的新型吗啡和哌嗪衍生物：合成和抗伤害作用 Bulg. 化学。交流。 46 556
16. Moghimi A、Rahmani S、Zare R 和 Sadeghzadeh M 2014 新型氯胺酮衍生物 2-(2-氟苯基)-2-甲氨基环己酮的合成
- 交流。 44 2021
17. Yang X and Toste F D 2015 手性磷酸催化 α -支链环酮的直接不对称胺化。 J. Am. 化学。苏克。 137 3205
18. Stevens C L 氨基酮及其生产方法，美国专利号 3,254,124, 1966
19. Elhawi H、Eini H、Douvdevani A 和 Byk G 2012 脂环族 α -羟基亚胺热重排为 α -氨基酮的改进方法：氯胺酮的合成类似物作为防腐剂候选人 Mole-库尔斯 17 6784
20. Konwar M、Elnagdy H M F 和 Gehlot PS 2019 含过渡金属的离子液体辅助室温下吡啶的一锅合成 J. Chem. 科学。 131 80, <https://doi.org/10.1007/s12039-019-1659-9>, in press
21. Hekmatshoar R、Mousavizadeh F 和 Rahnamafar R 2013 Lewis 酸性 (氯化胆碱37nCl2) 离子液体：一种绿色且可回收的催化剂一锅法合成无溶剂条件下的 4-((3-吡啶基)(芳基)甲基)-N,N-二甲基苯胺 J. Chem. 科学。 125 1009
22. Fareghi-Alamdari R、Nadiri M 和 Hazarkhani H 2017 新型羟基官能化二酸离子液体作为催化剂用于制备二酯增塑剂的合成和表征 J. Mol. 125 1009 液体。 227 153
23. Zekri N、Fareghi-Alamdari R 和 Khodarahmi Z 2016 功能化双离子液体：邻苯二甲酸酯增塑剂制备中催化剂的绿色高效替代品 J. Chem. 科学。 128 1277
24. Fareghi-Alamdari R、Nadiri M 和 Hazarkhani H 2018 一种新型氢键二氧化硅负载酸性离子液体：一种用于二酯合成的高效、可回收和选择性多相催化剂 J. Chem. 科学。 130 48, <https://doi.org/10.1007/s12039-018-1454-z>, 正在印刷中