

· 药物化学 ·

偶合法合成几个对称 α -二酮

王 鹏¹, 李 彬², 董俊兴² (1. 沈阳药科大学制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850)

[摘要] 目的 分别以丁酸乙酯、戊酸乙酯及己酸乙酯作为起始原料, 合成相应的 4,5-辛二酮、5,6-癸二酮及 6,7-十二二酮。方法 以金属钠作催化剂, 酯类化合物发生偶合反应, 得到中间体, 进一步用乙酸铜氧化, 最后得到目标产物。结果 合成得到了 4,5-辛二酮、5,6-癸二酮及 6,7-十二二酮。结论 合成方法具有可行性, 操作简便。

[关键词] 4,5-辛二酮; 5,6-癸二酮; 6,7-十二二酮; 偶合法

[中图分类号] R914.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)03-0216-02

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.03.016

Synthesis of several symmetric α -dione by coupling method

WANG Peng¹, LI Bin², DONG Jun-xing² (1. The School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

[Abstract] **Objective** To design and synthesize octane-4,5-dione, decane-5,6-dione and dodecane-6,7-dione with ethyl butyrate, ethyl pentanoate and ethyl hexanoate as the corresponding starting materials. **Methods** Target products were synthesized by coupling reaction in the presence of sodium firstly and oxidation reaction with copper acetate secondly. **Results** octane-4,5-dione, decane-5,6-dione and dodecane-6,7 were synthesized. **Conclusions** The synthetic method was feasible and simple.

[Key words] octane-4,5-dione; decane-5,6-dione; dodecane-6,7-dione; coupling reaction

1 前言

目前国内外制备 α -二酮主要通过以下 3 种方法制备, 既亲核加成-消除法, 偶合法, 氧化法。亲核加成-消除反应方法灵活, 但操作较复杂, 且反应需要低温, 一般用来合成较为特需的 α -二酮; 偶合法方法简单, 条件温和, 主要用于合成对称的 α -二酮; 氧化法主要是对炔烃和烯炔, 以及 α -羟基酮、酮等氧化制备 α -二酮, 在氧化法制备较长碳链的 α -二酮时, 所用原料较为昂贵。 α -二酮可作为反应中间体广泛应用于有机合成中, 用于合成杂环化合物^[1]和杂环金属络合物^[2~3], 其中 3,4-己二酮的一个重要的应用就是合成 4-羟基-2,5-二甲基-3(H)咪喃酮^[4~7](简称咪喃酮, 又称菠萝酮)。本实验以偶合法为理论依据, 参考文献^[8~11]的方法, 主要以丁酸乙酯、戊酸乙酯及己酸乙酯为原料, 在金属钠的作用下发生偶合, 生成丁偶姻、戊偶姻及己偶姻, 再进一步氧化, 得到目标产物 4,5-辛二酮、5,6-癸二酮及 6,7-十二二酮。该反应路线优点是起始原料便宜, 易得, 反应条件温和, 环境污染较

小, 成本低。主要反应路线见图 1。

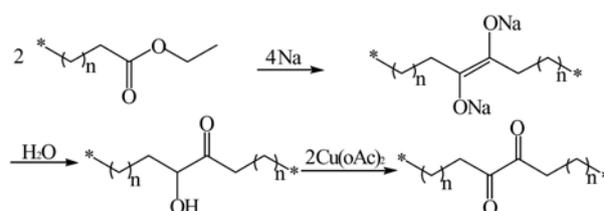


图 1 4,5-辛二酮、5,6-癸二酮及 6,7-十二二酮的合成路线

2 材料和方法

2.1 材料

2.1.1 仪器 组合恒温磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司), 机械搅拌器, 循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司), 真空油泵(型号 JY7134, 上海微型电机厂), 真空计, 日本电子 JNM-ECA-400 超导 NMR 仪。

2.1.2 试剂 金属钠(国药集团化学试剂有限公司, 分析纯), 一水合乙酸铜(国药集团化学试剂有限公司, 分析纯), 丁酸乙酯(天津市光复精细化工研究所, 分析纯), 戊酸乙酯(国药集团化学试剂有限公司, 分析纯), 己酸乙酯(国药集团化学试剂有限公司, 分析纯), 冰乙酸(国药集团化学试剂有限公司, 分析纯),

[作者简介] 王 鹏 (1985-), 男, 硕士研究生. Tel: 18710038805, E-mail: wppw_david@163.com.

[通讯作者] 董俊兴. Tel: (010)66931314, E-mail: dongjx@vip.sina.com.

二甲苯(北京化工厂,分析纯),无水乙醚(北京北化精细化学品有限责任公司,分析纯),浓硫酸(国药集团化学试剂有限公司,分析纯),无水碳酸钠(北京李店化工厂,分析纯),无水碳酸钾(国药集团化学试剂有限公司,分析纯),无水硫酸钠(轻工业部制盐工业局红专工厂,分析纯),无水氯化钙(国药集团化学试剂有限公司,分析纯)。

2.2 方法

2.2.1 中间体的合成 250 ml 的三口瓶中,加入约 100 ml 干燥的二甲苯,13.8 g(0.6 mol)金属钠,装上回流冷凝和机械搅拌,慢慢加热到回流,金属钠开始熔融,开动搅拌器剧烈搅拌,稍冷后移去热源,继续搅拌冷却至室温,将金属钠打成细沙状。倾出二甲苯,快速用绝对乙醚洗涤 3 次,每次 30 ml,之后再加入 100 ml 绝对乙醚,装好回流冷凝,搅拌器,滴液漏斗,冷凝管上加干燥剂,将 0.3 mol 反应原料置于滴液漏斗中,开动搅拌器,缓慢滴加丁酸乙酯,滴加速度以溶液微沸为宜,加完后,继续搅拌,待反应体系不回流后,加热至回流,总共反应约 4 h,此时钠粒基本反应完全,移去热源,稍冷后,将反应液置于冰浴中,待温度降至 20 °C 以下,从滴液漏斗中缓慢滴加 40% 的硫酸,控制反应温度在 20 °C 以下,将溶液调至酸性,使反应物水解,重排生成丁偶姻。再用 10% 的碳酸氢钠溶液将溶液 pH 调至中性,分出醚层,水层用 30 ml 乙醚洗涤 2 次,合并醚层,用无水硫酸钠干燥过夜。常压蒸出乙醚,剩余液减压蒸馏,收集馏分。得丁偶姻 15.66 g,产率 72.5%。同样方法得戊偶姻 18.93 g,产率 73.4%。己偶姻 19.96 g,产率 75.6%。

2.2.2 目标产物的合成 取上一步产物 0.1 mol,一水合乙酸铜 0.2 mol,70% 的乙酸 200 ml,置于 500 ml 三口瓶中装上机械搅拌,回流冷凝,加热至回流,回流过程中有黄色液体生成,回流时间约 5 h,反应结束后,反应液用氯化钠饱和,用二氯甲烷萃取 3 次,每次 80 ml,合并二氯甲烷层,二氯甲烷中可能带有少量的乙酸,因此用碳酸钠中和 PH 至中性,加入无水氯化钙,除水。常压下蒸出二氯甲烷,再进一步减压蒸馏得终产物。

3 结果

收集 3.288 kPa、75 ~ 80 °C 馏分。得 4,5-辛二酮 10.67 g,产率 75.2%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ Result: δ 0.87(6H, t, 2-CH₃); δ 1.50(4H, m, 2-CH₂-); δ 2.67(4H, t, 2-CH₂-)。

收集 3.026 kPa、80 ~ 85 °C 馏分,得 5,6-癸二酮 13.31 g,产率 78.3%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ Result: δ 0.87(6H, t, 2-CH₃);

δ 1.29(4H, m, 2-CH₂-); δ 1.46(4H, m, 2-CH₂-); δ 2.70(4H, t, 2-CH₂-)。

收集 1.973 kPa、40 ~ 47 °C 馏分,得 6,7-十二二酮 13.95 g,产率 80.02%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ Result: δ 0.91(6H, t, 2-CH₃); δ 1.30(8H, m, 2-CH₂CH₂-); δ 1.58(4H, m, 2-CH₂-); δ 2.73(4H, t, 2-CH₂-)。

4 讨论

氧化过程中,笔者也曾考虑选用其它的氧化剂,比如 DMP、PCC、三氯化铁、重铬酸钾等。DMP 反应条件温和、用量少、后处理简单,但很不稳定,不能长时间保存,需现用现制,用起来很不方便。PCC 与 DMP 相似,反应条件温和,与 DMP 不同的是其氧化效率较高,但价格较为昂贵。重铬酸钾氧化能力太强,碳碳键容易发生断裂,三氯化铁氧化产率较低,而选用乙酸铜做氧化剂,操作简便、产率较高且后处理容易。综合考虑,笔者选择乙酸铜做氧化剂。萃取溶剂中因乙醚极易挥发,三氯甲烷极性较大,故选用二氯甲烷做萃取溶剂。

【参考文献】

- [1] Yamaguchi T, Eto M, Watanabe K, *et al.* Formation of tricyclic heterocycles from the condensation reaction of 1,2-diamines with 1,2-diketones[J]. Chem. Pharm. Bull., 1996, 44(10):1977.
- [2] Khan TA, Rather MA, Varkey SP, *et al.* Spectroscopic studies of heterobimetallic adducts of tin with mn(II), co(II), cu(II) and zn(II)[J]. Main. Group. Met. Chem, 1996, 19(4):225.
- [3] Palli SP, Dobrov AA, Bourosh PN, *et al.* Template synthesis and a study of nickel(II) complexes with asymmetric 15-membered macrocyclic octaaza ligands based on s-alkylisothiocarbohydrazides and α - and β -diketones[J]. J Coord. Chem., 1996, 22(4):282.
- [4] 张萍. 4-羟基-2,5-二甲基-3(2H)咪喃酮的合成[J]. 连云港职业技术学院学报, 2001, 14(4):11.
- [5] 莫启武, 杨承鸿. 4-羟-2,5-二甲基-3(2H)咪喃酮的合成研究[J]. 香料香精化妆品, 2001, (5):7.
- [6] 张精安, 杨世柱. 2,5-二甲基-4-羟基-3(2H)咪喃酮的合成[J]. 广州化工, 1990, (1):10.
- [7] 吴国湘, 莫启武, 杨承鸿. 2,5-二甲基-4-羟基-3(2H)咪喃酮的合成研究[J]. 精细与专用化学品, 2001, (5):23.
- [8] 余爱农, 孙宝国, 何坚. 3,4-己二酮的合成研究[J]. 精细化工, 1997, 14(4):20.
- [9] 李占才, 李淑勉, 蒋玲. 3,4-己二酮的合成[J]. 化学研究与应用, 2007, 19(3):278.
- [10] 吴少尉, 张庆, 吕银华, 等. 6,7-十二二酮的合成研究[J]. 湖北化工, 1999, (1):37.
- [11] 余爱农, 孙宝国. 7-羟基-6-十二二酮的合成研究[J]. 香料香精化妆品, 1997, (4):17.

[收稿日期]2011-11-15

[修回日期]2012-04-06