

酸化蒙脱土/氯化锌催化叔丁醚和叔丁酯的合成

吴剑虹 陈冬寅 李 飞*

(南京医科大学药学院 南京 211166)

摘 要 以酸化蒙脱土/氯化锌作为催化剂,二碳酸二叔丁酯与一系列酚、醇和羧酸类化合物在 120 °C 封管条件下反应,合成了叔丁醚和叔丁酯类衍生物,方法简单,经济可靠,环境友好,后处理方便,收率为 61% ~ 75%,产物结构经 ^1H NMR, ESI-MS 确证。探讨了溶剂、温度、金属离子等因素对反应收率的影响,并提出了可能的反应机理。为今后该类化合物的合成提供了一种新的方法。

关键词 酸化蒙脱土;氯化锌;叔丁酯;叔丁醚;有机合成

中图分类号:O621.3

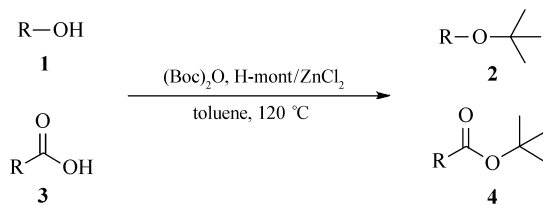
文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2016)05-0565-06

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2016.05.150318

叔丁醚和叔丁酯类衍生物是一类重要的化工原料和有机合成中间体,如甲基叔丁基醚是一种高辛烷值汽油添加剂^[1];丙烯酸叔丁酯是制造粘合剂和乳化剂的化工原料^[2];溴乙酸叔丁酯是合成头孢菌素和受体拮抗剂等药物的有机中间体^[3]。因此,该类化合物的合成一直是有机化学领域的研究热点。一般而言,叔丁醚类衍生物可以通过传统的 Williamson 醚合成法合成,该反应用强碱处理醇,形成醇盐,而后与叔丁基卤化物反应^[4]。在大规模工业生产中,醇和酚类化合物在酸性催化剂的作用下与异丁烯反应,制备较为简单的叔丁醚类化合物^[5]。然而,上述叔丁醚类化合物的合成使用了强酸或者强碱条件,而且产生大量废弃物,对环境产生污染。而叔丁酯类衍生物的合成一般采用传统方法,主要采用缩合剂(如 DCC、EDC 等)催化羧酸和叔丁醇反应^[6];或者酰卤和叔丁醇在碱性条件下反应^[7]。然而,该合成方法使用了大量有毒的卤化物,不利于环境保护。因此,开发绿色、简便和高效的叔丁醚和叔丁酯的合成新方法具有重要的研究意义。

蒙脱土(Montmorillonite)类催化剂作为一种有效的非均相固体酸催化剂在有机合成中越来越受到人们重视^[8]。这类催化剂价廉易得,不污染环境,可重复使用,所催化的反应条件温和、产率和选择性高、后处理简便。其中,酸化的蒙脱土(H-mont)已经成功用于加成反应^[9]、聚合反应^[10]、亲核取代反应^[11]等。在前期研究工作中,我们已经实现了 H-mont 介导的对甲氧基苄基醚和酯的一系列化学反应^[12]。在本文中,以 H-mont/ ZnCl_2 作为催化剂,实现了二碳酸二叔丁酯与一系列酚、醇和羧酸类化合物的反应,成功地合成了叔丁醚和叔丁酯类衍生物(见 Scheme 1)。



Scheme 1 Synthesis of *tert*-butyl ether and *tert*-butyl ester derivatives catalyzed by H-mont/ ZnCl_2

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

所有试剂为分析纯试剂,其中,蒙脱土 K10 从 Alfa Aesar 公司购买。除注明外,所有反应均在封管条

2015-08-31 收稿,2015-11-02 修回,2015-12-10 接受

国家自然科学基金(21172108)、江苏省高校自然科学基金项目(15KJB350002)、南京医科大学科技发展基金(2014NJMUZD019)项目资助

通讯联系人:李飞,教授; Tel:025-86868485; E-mail:kldlf@njmu.edu.cn; 研究方向:有机合成和抗脑卒中药物研究

件下进行,溶剂需重蒸后使用。

Bruker ARX-300 型核磁共振仪(瑞士布鲁克公司),TMS 为内标;Agilent-1100 型质谱仪(美国安捷伦科技公司);薄层色谱(TLC)使用的 GF254 型硅胶,由青岛海洋化工厂生产。

1.2 酸化蒙脱土(H-mont)的制备及活化

在 250 mL 圆底烧瓶中,加入蒙脱土 K10(9.0 g)和 3% HCl(150 mL)水溶液,加热至 100 °C,搅拌 24 h。过滤,滤饼用蒸馏水(500 mL)洗涤,置于烘箱中于 120 °C 下活化 6 h,放入干燥器中备用。

1.3 叔丁醚和叔丁酯类衍生物(2a~2d 和 4a~4d)的合成

在 10 mL 封管反应器中,将酚、醇或羧酸(1.0 mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.0 mmol,436 mg)溶于二氯甲烷(3 mL)中,再加入 H-mont(100 mg)和 ZnCl_2 (0.1 mmol),(其中 100 mg H^+ -蒙脱土对应大约 0.086 mmol 的 $\text{H}^{+[\text{13}]}$)加热至 120 °C,反应 45 min。待反应冷却后,打开封管反应器,过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤,过滤液真空浓缩,经硅胶层析柱纯化,以不同比例的石油醚/乙酸乙酯为洗脱剂,分离得到叔丁醚类衍生物 2a~2d 和叔丁酯类衍生物 4a~4d。产物经 ^1H NMR 和 ESI-MS 确证。产品分析数据如下:

3-(叔丁氧基)苯酚(2a):无色液体。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6), δ :7.27(d, J = 7.56 Hz, 2H), 7.09(d, J = 7.71 Hz, 2H), 2.25(s, 9H); ESI-MS m/z :167.1{[M + H] $^+$ }。

2,4-二氯苯基叔丁醚(2b):无色液体。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6), δ :7.67(s, 1H), 7.29(d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.01 Hz, 1H), 1.24(s, 9H); ESI-MS m/z :219.2{[M + H] $^+$ }。

3,5-二氯苄基叔丁醚(2c):微黄色液体。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6), δ :7.67(s, 1H), 7.49(d, J = 7.85 Hz, 2H), 5.08(s, 2H), 1.33(s, 9H); ESI-MS m/z :233.8{[M + H] $^+$ }。

3-苯基丙基叔丁醚(2d):无色液体。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6), δ :7.44~7.37(m, 2H), 7.29~7.23(m, 3H), 3.59(t, J = 7.31 Hz, 2H), 2.51(t, J = 7.41 Hz, 2H), 1.74~1.66(m, 2H), 1.14(s, 9H); ES-MS m/z :193.8{[M + H] $^+$ }。

3,4-二氯苯甲酸叔丁酯(4a):淡黄色液体。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6), δ :8.01(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.78(s, 1H), 1.55(s, 9H); ESI-MS m/z :248.3{[M + H] $^+$ }。

4-硝基苯甲酸叔丁酯(4b):白色固体。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3), δ :8.27(d, J = 8.55 Hz, 2H), 8.15(d, J = 8.76 Hz, 2H), 1.62(s, 9H); ESI-MS m/z :224.0{[M + H] $^+$ }。

对氯苯甲酸叔丁酯(4c):白色固体。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6), δ :7.74(d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.28(d, J = 8.03 Hz, 2H), 1.33(s, 9H); ESI-MS m/z :213.8{[M + H] $^+$ }。

4-硝基苯乙酸叔丁酯(4d):微黄色液体。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6), δ :8.20(d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.56(d, J = 8.28 Hz, 2H), 3.77(s, 2H), 1.41(s, 9H); ESI-MS m/z :238.5{[M + H] $^+$ }。

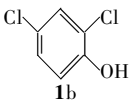
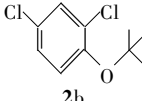
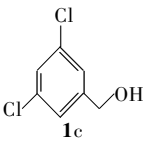
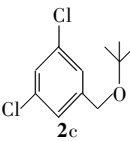
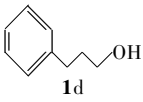
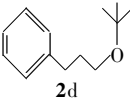
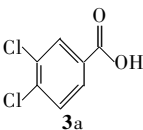
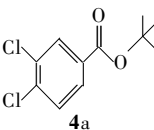
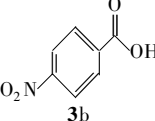
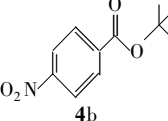
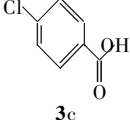
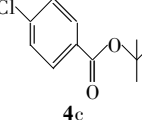
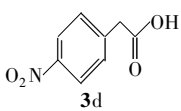
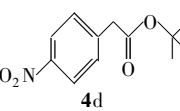
2 结果与讨论

2.1 较佳反应条件的筛选

以间苯二酚(1a)和二碳酸二叔丁酯为模型反应,对较佳反应条件进行了筛选(表1),考察了不同溶剂或无溶剂、催化剂、反应时间和反应温度对反应的影响。从表1可以看出,一般的质子酸如 37% HCl、98% H_2SO_4 和三氟乙酸(TFA),在 120 °C 的条件下,不能促使反应发生(entries 1~3);而路易斯酸(如 FeCl_3 、 AlCl_3 和 ZnCl_2)虽然能够催化该反应,但收率只有 17%~23%(entries 4~6)。我们重点考察了非均相的固体酸对该反应的影响,酸性较弱的 Mont K10 和 Mont KSF 不能促使反应发生(entries 7~8),但是改良后酸性极强的 H-mont 实现该反应,收率达到了 38%(entry 9)。并且我们发现, H-mont 与 ZnCl_2 之间存在协同作用。由表1(entry 4 和 9)可知,单用 H-mont 和 ZnCl_2 ,产率并不高,两者合用产率则提高很多。故二者应一个为酸催化剂,另一个为金属催化剂,合用协同产生作用。

随后,我们考察一些金属无机盐对反应收率的影响(entries 10~13)。如表1数据所示,在 H-mont/二氯甲烷(DCM)/120 °C 反应体系中,加入 0.1 个化学计量的金属无机盐后,能够有效地促进反应的进行,其中 ZnCl_2 的效果最佳,反应收率达到了 75%(entry 13)。对反应温度和反应时间进行了优化的结果

continued from previous page

Entry	Substrates	Products	Yield/% ^b
2			70
3			64
4			62
5			61
6			67
7			64
8			62

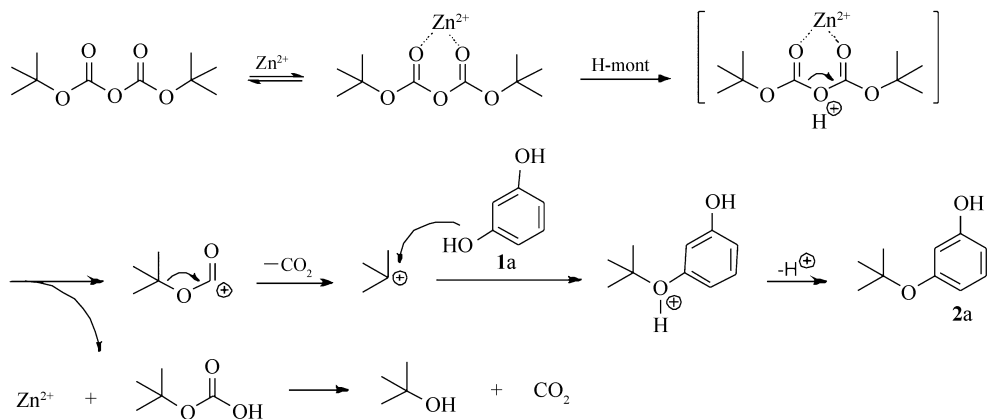
a. Reaction conditions: substrates (1.0 mmol), di(*tert*-butyl) carbonate (2.0 mmol), H-mont (100 mg), ZnCl₂ (0.1 mmol), DCM (3 mL), in sealed tube at 120 °C for 45 min; b. isolated yield.

2.3 催化剂的回收利用

在最优的反应条件下,以间苯二酚和二碳酸二叔丁酯为反应模型,考察了 H-mont 作为催化剂的重复使用性能。反应结束后,过滤回收 H-mont,3% 盐酸洗涤 3 次,烘干。如此循环使用 2 次,且其催化活性没有显著降低,依次为 73% 和 71%。继续循环使用至第 3 次后,催化活性有明显下降,仅为 50% ~ 60%。另外,H-mont 是一种非均相的固体酸催化剂,其本质上是一种矿石,不溶解于反应溶剂中。反应结束后,依次通过过滤、洗涤、酸化、烘干,即可回收 H-mont,以便再次使用。基本可以达到 100% 回收。

2.4 酸化蒙脱土/ZnCl₂可能的催化机理

以 H-mont/ZnCl₂催化化合物 1a 与二碳酸二叔丁酯反应为例说明该反应可能的机理。二碳酸二叔丁酯具有 2 个羰基结构,可以与反应体系中的金属离子形成配位键,构建六元环螯合物中间体,有利于二碳酸二叔丁酯分解。随后,H-mont 提供 1 个质子,打开六元环螯合物,形成不稳定的叔丁氧羧酸和叔丁氧羰基正离子。叔丁氧羧酸进一步分解成叔丁醇和二氧化碳。同时,叔丁氧羰基正离子进一步分解,脱去 1 分子二氧化碳,形成叔丁基正离子。化合物 1a 的酚羟基氧原子具有较高的电子云密度,可作为活泼的亲核试剂进攻叔丁基正离子,形成醚键,即生成了叔丁醚 2a。可能的反应过程如 Scheme 2 所示。



Scheme 2 Possible mechanism for the synthesis of *tert*-butyl ether and *tert*-butyl ester derivatives catalyzed by H-mont/ ZnCl_2

3 结 论

介绍了一种以 H-mont/ ZnCl_2 作为催化剂,将一系列酚、醇和羧酸类化合物与二碳酸二叔丁酯反应,合成叔丁醚和叔丁酯类化合物的方法,此方法操作简单、环境友好、后处理方便、催化剂可重复使用。接着我们通过对不同溶剂、温度和金属离子的对照反应探讨出了可能的反应机理。我们后续的研究将继续关注该类反应收率的提高以及将其应用于复杂化合物的构建。

参 考 文 献

- [1] SONG Wen. The Production and Development of Methyl Tert Butyl Ether[J]. *Fine Chem Ind Raw Mater Intermed*, 2011, **2**(2):33-38. (in Chinese).
松文. 甲基叔丁基醚生产与发展趋势[J]. *精细化工原料及中间体*, 2011, **2**(2):33-38.
- [2] YANG Xianjian, TANG Ji, FEI Zhaoyang, *et al.* The Dynamics of Synthesis Tert Butyl Acrylate by Using Acrylic Acid and Isobutene Catalyzed[J]. *Chem React Eng Technol*, 2015, **31**(1):63-68. (in Chinese).
杨仙健, 汤吉, 费兆阳, 等. 丙烯酸与异丁烯酯化合成丙烯酸叔丁酯动力学[J]. *化学反应工程与工艺*, 2015, **31**(1):63-68.
- [3] LIN Ruan, ZHEN Gengxiu, TIAN Zhongzhen, *et al.* Bromoacetic Acid and Isobutene Synthesis of Tert Butyl 2-Bromoacetate [J]. *J Univ Jinan (Sci Technol)*, 2013, **2**(2):173-176. (in Chinese).
林沅, 郑庚修, 田忠贞, 等. 溴乙酸和异丁烯合成溴乙酸叔丁酯[J]. *济南大学学报(自然科学版)*, 2013, **2**(2):173-176.
- [4] YAN Yinmei, SUN Binbin. Progress in Synthesis of Gasoline Antiknock Additives Methyl *tert*-Butyl Ether[J]. *Appl Chem Eng*, 2011, **9**(40):1645-1647 (in Chinese).
闫银梅, 孙宾宾. 汽油抗爆剂甲基叔丁基醚合成研究进展[J]. *应用化工*, 2011, **9**(40):1645-1647.
- [5] LI Chunjing, SHEN Jian. Synthesis of Ethyl *tert*-Butyl Ether by Niobic Acid[J]. *Chem Ind Eng*, 2009, **26**(1):32-35 (in Chinese).
李春晶, 沈健. 酸处理的铌酸催化合成乙基叔丁基醚[J]. *化学工业与工程*, 2009, **26**(1):32-35.
- [6] LIN Yingming, LIU Suyun. Synthesis of *t*-Butyl 4'-Bromomethylbiphenyl-2-carboxylate[J]. *Chinese J Pharm Ind*, 2006, **37**(5):304-305 (in Chinese).
林迎明, 刘素云. 4'-溴甲基-2-联苯甲酸叔丁酯的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2006, **37**(5):304-305.
- [7] HAO Yongbing, ZHU Zhenfu, HU Xianming. Simple Synthesis of Glycine *tert*-Butyl Ester[J]. *Guangdong Chem Ind*, 2010, **37**(3):134-134 (in Chinese).
郝永兵, 祝振福, 胡先明. 甘氨酸叔丁酯的简便合成[J]. *广东化工*, 2010, **37**(3):134-134.
- [8] Kaneda K. Cation-exchanged Montmorillonites as Solid Acid Catalysts for Organic Synthesis[J]. *Synlett*, 2007, **38**(28):999-1015.
- [9] Motokura K, Fujita N, Mori K, *et al.* Brønsted Acid Mediated Heterogeneous Addition Reaction of 1, 3-Dicarbonyl Compounds to Alkenes and Alcohols[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, **45**(16):2605-2609.

- [10] Harrane A, Meghabar R, Belbachir M. Kinetics of the Ring Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone Catalysed by a Proton Exchanged Montmorillonite Clay[J]. *React Funct Polym*, 2006, **66**(12):1696-1702.
- [11] Motokura K, Nakagiri N, Mizugaki T, *et al.* Nucleophilic Substitution Reactions of Alcohols with Use of Montmorillonite Catalysts as Solid Brønsted Acids[J]. *J Org Chem*, 2007, **72**(16):6006-6015.
- [12] Chen D Y, Xu C, Deng J, *et al.* Proton-exchanged Montmorillonite-mediated Reactions of *p*-Methoxybenzyl Esters and Ethers[J]. *Tetrahedron*, 2014, **70**(11):1975-1983.
- [13] Ken Motokura, Toshihide Baba. An Atom-efficient Synthetic Method: Carbosilylations of Alkenes, Alkynes, and Cyclic Acetals Using Lewis and Brønsted Acid Catalysts[J]. *Green Chem*, 2012, **14**(3):565-579.

Synthesis of *tert*-Butyl Ethers and *tert*-Butyl Esters Catalyzed by Acid-treated Montmorillonite Supported Zinc Chloride

WU Jianhong, CHEN Dongyin, LI Fei*

(*School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China*)

Abstract With acid-treated montmorillonite supported zinc chloride (H-mont/ZnCl₂) as the catalyst, phenols, alcohols, and carboxylic acid were reacted with di-*tert*-butyl dicarbonate to give *tert*-butyl ether and *tert*-butyl ester derivatives at 120 °C in sealed tube with yields ranging from 61% to 75%, which is simple and environmentally friendly. All the compounds synthesized were confirmed by ¹H NMR and ESI-MS. The effect of solvent, temperature, metal ion and some other factors to the reaction were investigated. A possible mechanism for this reaction was proposed. Provided a new method for this type of synthesis in the future.

Keywords acid-treated montmorillonite; zinc chloride; *tert*-butyl ethers; *tert*-butyl esters; organic synthesis

Received 2015-08-31; Revised 2015-11-02; Accepted 2015-12-10

Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 21172108), the Universities Natural Science Research Project of Jiangsu Province(No. 15KJB350002), Nanjing Medical University Science and Technology Development Fund(No. 2014NJMUZD019)

Corresponding author: LI Fei, professor; Tel:025-86868485; E-mail: kldlf@njmu.edu.cn; Research interests: organic synthesis, design and synthesis of anti-stroke drugs