

3-甲基-4-乙氧甲酰-2-环己烯酮合成方法的改进

胡炳成* 吕春绪 刘祖亮

(南京理工大学化工学院 南京 210094)

关键词 甲基乙氧羰基环己烯酮, 二氮杂双环十一烯, 多聚甲醛, 合成

中图分类号: O624. 4

文献标识码: A

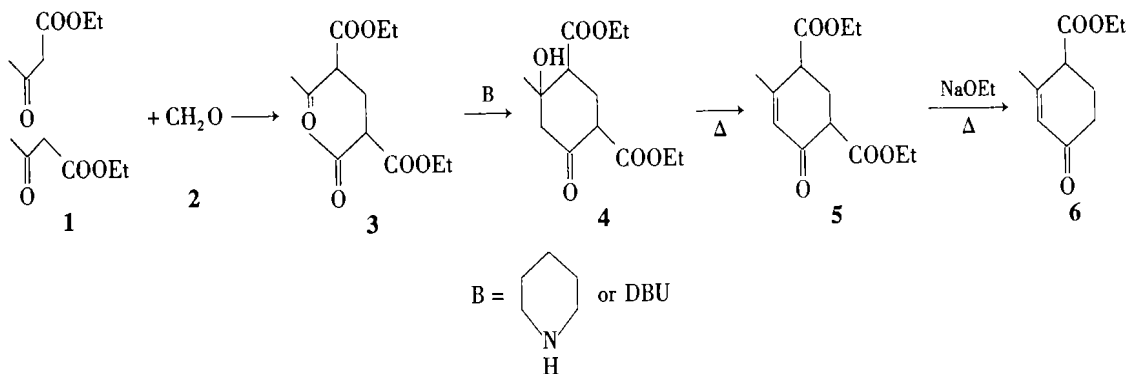
文章编号: 1000-0518(2003)10-1012-03

3-甲基-4-乙氧甲酰-2-环己烯酮(俗称哈格曼乙酯), 是一种重要的有机合成中间体, 其不饱和的环状结构具有很高的化学反应活性, 常被用来合成结构复杂的多/杂环物质, 如维生素 E、天然吡吩的饱和吡咯环结构单元等^[1, 2]。常规的合成方法见合成路线示意图, 通常以哌啶作为催化剂, 但是产率只有 40% 左右^[3, 4]。1, 8-二氮杂双环(5. 4. 0)-7-十一烯(DBU)是一种双环结构的叔胺碱, 在许多生成碳-碳单键和碳-碳双键的亲核取代(加成)反应中, 它能有效促进亲核试剂对底物的进攻^[5~7]。在标题化合物的形成过程中, 关键步骤是生成中间产物 4 的分子内亲核加成反应。本文利用 DBU 的结构特点, 代替哌啶作催化剂, 在脱羧反应前加入苯回流, 使其中所含的少量水分与苯形成恒沸物而除去, 并用固体状的多聚甲醛代替液体甲醛, 以减少水分的侵入, 使产率提高到 58%。

仪器和试剂: Cary-50 紫外-可见分光光度计(Varian, 澳大利亚), Paragon 500 FT-IR 红外光谱仪(Perkin Elmer, 美国), DPX-200 核磁共振仪(Bruker-Daltonik, 德国), MAT-8200 质谱仪(Finnigan MAT, 美国)。

乙酰乙酸乙酯($> 98\%$)、苯($> 99. 5\%$)、无水乙醇($> 99. 5\%$)、冰醋酸($> 98\%$)、盐酸($\geq 37\%$)、1, 8-二氮杂双环(5. 4. 0)-7-十一烯(DBU)、哌啶、二乙胺、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、多聚甲醛、无水硫酸钠、氢氧化钠、金属钠、碳酸氢钠及氯化钠等均为分析纯试剂, 二氯甲烷为工业品。使用前, 对乙酰乙酸乙酯和二氯甲烷进行重新蒸馏, 无水乙醇加入氧化钙重新蒸馏。

合成方法: 目标产物 6 的合成路线如下:



在装有搅拌器、温度计和回流冷凝管的三口烧瓶内投入 130. 14 g(126. 5 mL, 1 mol)乙酰乙酸乙酯、16. 52 g(0. 55 mol)多聚甲醛和 3. 05 mL(0. 02 mol)DBU, 搅拌, 使油浴温度缓慢上升至 45 °C, 反应温度迅速上升时, 立即换成冰浴冷却, 控制反应温度不超过 90 °C, 待温度明显下降后, 改用油浴于 80 °C 下保温搅拌 2. 5 h。用 150 mL 二氯甲烷对反应器内溶液进行萃取, 有机相以无水硫酸钠干燥后再经旋转蒸发器除去溶剂, 加入 250 mL 苯加热回流, 蒸干苯及苯-水恒沸物后, 加入由 200 mL 无水乙醇和 11. 5 g

(0.5 mol)金属钠生成的溶液,此时烧瓶内溶液的颜色由黄色变为红色,在 N₂气保护下加热回流 2 h,冷却后,向反应烧瓶内缓慢加入由 55 mL 冰醋酸和 55 mL 水组成的混合溶液,回流搅拌 3 h,通过减压蒸馏除去混合溶液中的乙醇和多余的醋酸。将烧瓶中剩下的反应液倒入盛有 150 mL 二氯甲烷的分液漏斗中,依次加入 100 mL 2 mol/L 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤、萃取,所得有机相先以无水硫酸钠干燥,再经旋转蒸发器除去溶剂。粗产品经减压蒸馏,在 120~130 ℃温度范围内收取馏分,得到 52.8 g (0.29 mol, 58%)黄色液体,即为目标产物 6,其物理化学性质及表征结果如下:纯度≥98%, bp 126~128 ℃(90 Pa), n_D^{20} =1.488 0[文献值^[3]]; bp 142~144 ℃(2.0 kPa), n_D^{20} =1.485 2], d =1.078 g/cm³; UV-vis (EtOH) $\lambda_{\max}$: 235 nm/15 200; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.31 (t, J =7.12 Hz, 3H, —O—CH₂—CH₃), 2.02 (s, 3H, —CH₃), 2.2~2.7 (m, 4H, —CH₂—CH₂—), 3.30 (m, 1H, α -H ester-group), 4.22 (q, J =7.11 Hz, 2H, —O—CH₂—CH₃), 5.99 (s, 1H, vinylproton); IR (KBr), σ /cm⁻¹: 2 980 (s, C—H), 2 875 (m, C—H), 1 730 (s, C=O, ester), 1 675 (s, C=O, ketone), 1 635 (m, C=C); MS (70 eV), m/z (%): 182(M⁺, 24), 154(43), 126(40), 109(100)。

结果与讨论

催化剂对反应产率的影响:选用 DBU、哌啶、DMAP、二乙胺、NaOH 和乙醇钠等 6 种物质作为催化剂进行比较,其中乙醇钠是在使用前以无水乙醇和金属钠临时制备的。反应物按 1 0.2 mol、2 0.1 mol、催化剂 0.004 mol 投入,所得结果见表 1。

从表 1 可以看出,在乙醇钠等强碱性物质作用下,分子间缩合反应虽然能迅速发生(预热时间短),但是亲核加成反应进行得很不完全,产率较低。而 DBU 等有机碱比较温和,需要较长的预热时间才能引发分子间缩合反应,但是有利于亲核加成反应^[8],反应产率较高。

表 1 催化剂对产率的影响
Table 1 The effects of catalysts on the yield

Catalyst	Preheating time */min	Yield/ %	Catalyst	Preheating time */min	Yield/ %
DBU	25	50	Diethylamine	19	28
Piperidine	21	41	NaOH	10	15
Dimethylaminopyridine	28	35	NaOEt	7	12

*The time for initiation of condensation reaction at 45 ℃.

反应物摩尔比对反应产率的影响:当 DBU 用量为 0.004 mol,乙酰乙酸乙酯为 0.2 mol 时,多聚甲醛用量对产率影响的结果见表 2。当多聚甲醛的加入量不足时,产率明显降低;而多聚甲醛过量太多时,产率并无显著增加,甚至还会降低。多聚甲醛过量 10%左右时对反应最为有利。

表 2 多聚甲醛对产率的影响
Table 2 The effect of paraformaldehyde on the yield *

Paraformaldehyde/ mol	Yield/ %	Paraformaldehyde/ mol	Yield/ %
0.09	35	0.14	53
0.10	50	0.17	48
0.11	54		

*DBU: 0.004 mol; Ethyl acetoacetate: 0.2 mol.

苯回流对反应产率的影响:在最后转化成目标产物的脱羧反应中,水分的存在有很大的影响。因水可以与苯形成恒沸物随苯一道被蒸出,故在脱羧反应前加入过量的苯并加热回流,苯被蒸干后,残留在中间产物 3-甲基-4,6-二乙氧羰基-2-环己烯酮(5)中的水分便被彻底除掉。以 DBU 作为催化剂,在脱羧反应前加入苯回流,产率可保持在 52%~56%之间。而不经加苯回流处理,产率仅 46%左右。

副反应对产率的影响:实验中发现,约有 25%的脱羧水解副产物 3-甲基-2-环己烯酮(bp 93~96 ℃(90 Pa))产生,在酸性条件(如硫酸)下,此副产物的产率甚至高达 60%。当加入双倍量的乙醇钠时,目标产物的产率只有 15%,而以乙醇钾代替乙醇钠时,产率也在 10%左右。提高脱羧反应的选择性关键在于控制水解反应的酸碱度及其加入量。此外,回流时间过长,也会促进副反应的进行。

参 考 文 献

- 1 Hogg J A. *J Am Chem Soc*[J], 1948, **70**: 161
- 2 Bore L. Doctoral Dissertation. Bremen; Bremen University, 1997
- 3 Smith L I, Rouault G F. *J Am Chem Soc*[J], 1943, **65**: 631
- 4 Bergmann E, Weizmann A. *J Org Chem*[J], 1939, **4**: 266
- 5 Sosnicki J G, Liebscher J. *Synlett*[J], 1996: 1 117
- 6 Ballini R, Bosica G, Fiorini D, *et al.* *Org Lett*[J], 2001, **3**: 1 265
- 7 Andruszkiewicz R, Silvermann R B. *Synthesis*[J], 1989: 953
- 8 Ballini R, Bosica G, Fiorini D, *et al.* *Tetrahedron Lett*[J], 2002, **43**: 5 233

Improvement on the Synthesis of 3-Methyl-4-carboethoxy-2-cyclohexen-1-one

HU Bing-Cheng^{*}, LU Chun-Xu, LIU Zu-Liang

(School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094)

Abstract The method for synthesis of the title compound has been improved, with product yield being increased to 58%. The following measures have been adopted: using 1, 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) as catalyst instead of piperidine; adding benzene in the reaction mixture to favor azeotropic dehydration. The optimum molar ratio of DBU/ethylacetoacetate/solid paraformaldehyde was 420:1.

Keywords methylcarboethoxycyclohexenone, diazabicycloundecene, paraformaldehyde, synthesis