

2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶的合成工艺

罗一鸣^{*} 肖林香 唐瑞仁 陈哲

(中南大学化学化工学院 长沙 410083)

摘 要 以 2,6-吡啶二甲酸为起始物,经酯化得到 2,6-吡啶二甲酸二甲酯,经 Claisen 缩合反应得到 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶。用元素分析、红外光谱和氢核磁共振谱对 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶的结构进行了表征。并研究了 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶的合成工艺条件:在以甲苯为溶剂,2,6-吡啶二甲酸二甲酯、对甲氧基苯乙酮和金属钠的摩尔比为 1:2.4:2.4 的条件下,将对甲氧基苯乙酮的甲苯溶液滴加到 2,6-吡啶二甲酸二甲酯的甲苯溶液(含有小钠珠)中,控制前期反应温度 100~110℃,后期恒温 100℃反应 3 h 产物 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶的产率为 85.5%。

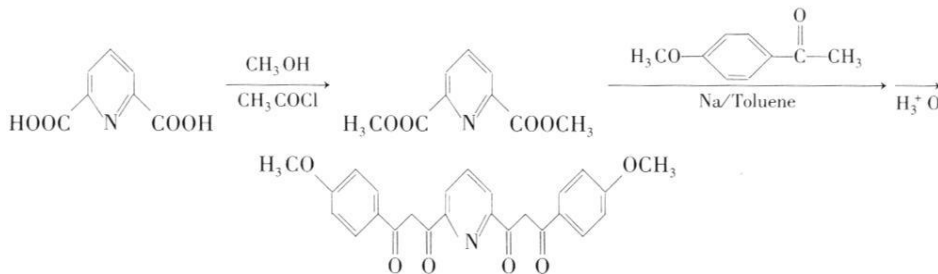
关键词 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶, Claisen 缩合, 合成工艺

中图分类号: O626.3

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2008)04-0433-04

β 二酮类化合物与水合肼及其衍生物可形成一系列具有抗菌消炎作用的医药中间体^[1]; β 二酮化合物的酮式-烯醇式异构化转变使其具有许多独特的光化学和配位化学性质。 β 二酮化合物可广泛用作光稳定、光致刻蚀等功能材料^[2-3]。 β 二酮类化合物的金属螯合物,已成为高效的非茂类烯烃聚合催化剂^[4-5],其稀土金属铈、铽等配合物在光能转换薄膜、有机薄膜电致发光(OEL)、LB膜(Langmuir-Blodgett film)、发光二极管、荧光材料及器件、光纤传感器、荧光防伪标记、免疫荧光分析、精确剪切和标记 DNA、LED 大面积平板显示和激光等领域有广泛的应用^[6-11]。传统 β 二酮类化合物的合成方法是由相应的强酸酯,在乙醇钠或氢化钠等强碱催化下,经 Claisen 酯缩合反应合成,或由酮与酰氯反应,用二异丙胺基溴化镁做碱性缩合剂合成^[12],或由强酸酯和酮,经甲醇钠催化剂缩合制备^[13],这些方法多存在产率低、副反应多、反应时间长及后处理复杂等缺点。Saalfrank 等^[14]曾报道了一系列含吡啶环的双 β 二酮的合成方法,其中最高产率为 42%。为了寻求荧光性能更好的配体,我们课题组对新的 β 二酮类配体的设计和合成方法进行了系列研究,前文^[15]曾报道了 2,6-二苯甲酰乙酰基吡啶的合成工艺,在此基础上,本文报道另一种新的 β 二酮类配体——2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶的合成及其工艺研究结果。用甲酯代替常用的乙酯,用小钠珠代替钠块,对反应时间、反应物配比和溶剂选择等进行了优化,达到了简化后处理步骤、缩短反应时间、提高产率的效果。其合成路线如下:



1 实验部分

1.1 试剂和仪器

2,6-吡啶二甲酸、无水甲醇、乙酰氯、苯、金属钠、对甲氧基苯乙酮等均为分析纯试剂。

2007-04-05收稿, 2007-08-01 修回

湖南省科技厅计划资助项目(05JJ1022)

通讯联系人: 罗一鸣, 女, 教授; E-mail: lym8042003@yahoo.com.cn; 研究方向: 功能有机配合物的合成与性能

PE-2400型元素分析仪(美国 PE公司); NOVA-400型核磁共振仪测定(美国 Varian公司); AVATA-360-FI型红外光谱仪(美国 Nicole公司); KB压片; XR-4型显微熔点仪(北京泰克仪器有限公司)。

1.2 2,6-吡啶二甲酸二甲酯的合成

在装有搅拌器、冷凝管的三颈烧瓶中加入 500 mL无水甲醇和 50 g(约 0.3 mol)2,6-吡啶二甲酸。搅拌下,缓慢滴加 0.45 mol新蒸的乙酰氯,反应温度 30 °C,搅拌回流 24 h减压蒸除部分甲醇和乙酰氯,将混合物静置过夜析晶,过滤,用甲醇洗涤 2次,干燥,得白色固体 57.5 g产率 98.5%, mp 121 ~ 122 °C(文献值 122 ~ 123 °C)。

1.3 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶的合成

在装有磁力搅拌及冷凝管的 250 mL三颈烧瓶中,加入新蒸的 50 mL干燥甲苯和 0.56 g(24 mmol)金属钠片,油浴加热回流(120 °C)至钠片熔为钠珠后降温至 110 °C,加入 1.95 g(10 mmol)2,6-吡啶二甲酸二甲酯,充分搅拌待酯完全溶解后,缓慢滴加对甲氧基苯乙酮的甲苯溶液,约 0.5 h加完,生成深黄色的钠盐,保持 100 °C继续反应 2 ~ 4 h静置冷却后抽滤,用石油醚洗涤固体 3次,干燥得深黄色固体钠盐。用 2 mol/L的 HCl酸化固体钠盐,用 TLC跟踪检测;抽滤、用蒸馏水洗涤固体 3次,得 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶的粗产物,甲醇重结晶 2次,红外干燥得黄色固体 3.67 g产率 85.5%。

2 结果与讨论

2.1 目标产物的组成及某些物理性质

化合物的元素分析实测值(计算值)/%: C 69.70(69.62), H 4.92(4.87), N 3.43(3.25),测定值与计算值基本相符,目标化合物的组成为 $C_{25}H_{21}O_6N$ 黄色粉末固体,熔点 220 ~ 222 °C,溶于三氯甲烷、DMF等溶剂。

2.2 目标产物的表征

β -二酮类化合物的特征 IR光谱区域为 1 650 ~ 1 200 cm^{-1} ,其中 1 610、1 515和 1 230 cm^{-1} 附近的吸收峰分别归属于通过氢键形成的烯醇式六元环的羰基, $C=C$ 双键和 $C-O$ 单键的伸缩振动谱带。对于不同的 β -二酮化合物,其烯醇式越稳定,羰基的振动频率越低。本文目标化合物的红外光谱数据为: 3 428、2 934、2 845、1 605、1 533、1 510、1 459、1 437、1 348、1 306、1 230、1 187、1 021、843、823、771、695 cm^{-1} 。其中 3 428 cm^{-1} 为烯醇式的羟基 $C=O-H$, 2 845 cm^{-1} 为 $-OCH_3$, 1 605 cm^{-1} 的尖峰为烯醇式六元环的 $C=O$, 1 533 cm^{-1} 为烯醇式 $C=C$, 1 510 cm^{-1} 为吡啶环的 $C=N$, 1 230 cm^{-1} 为烯醇式 $C-O$ 单键。

1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz, δ 16.25 (d 2H OH),说明产物含有烯醇式的羟基; δ 8.05 ~ 8.35 (m 3H C_5H_3N)说明产物含有二取代的吡啶环, δ 6.81 (s 2H 烯醇式 CH)和 δ 3.92 (s 6H OCH_3)说明产物含有 2个甲氧基; δ 7.04 ~ 7.43 (m 8H C_6H_4)说明产物含有 2个对位取代的苯环。 β -二酮化合物存在酮式/烯醇式互变异构,烯醇式六元环又存在 2种互变异构。而目标化合物的谱图上未出现酮式吸收,可知目标化合物以稳定的烯醇式结构存在。

2.3 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶合成工艺的优化

2.3.1 反应温度 以甲苯作溶剂,当 2,6-吡啶二甲酸二甲酯、对甲氧基苯乙酮和金属钠的摩尔比为 1:2:4:2.4将溶解于甲苯中的对甲氧基苯乙酮滴加到反应物酯的甲苯溶液中,固定后期反应温度为 100 °C,考察了前期反应温度对产率的影响,实验结果见表 1。结果可见,前期反应温度低于 50 °C时,产率几乎为零,但反应温度超过 120 °C时,产率也明显下降,较合适的温度为 100 ~ 110 °C。这是因为反应温度较低时,反应速度慢;反应温度过高时,对甲氧基苯乙酮会自身缩合及部分酯基被还原成醇羟基而影响产物的产率。

表 1 前期反应温度对目标产物产率的影响
Table 1 Effect of Prophase reaction temperature on Yield of aimed Product

$t/^{\circ}\text{C}$	Yield/%	$t/^{\circ}\text{C}$	Yield/%	$t/^{\circ}\text{C}$	Yield/%
0~10	0	50~60	15.5	90~100	75.6
10~20	0	60~70	42.5	100~110	80.5
20~30	0	70~80	52.3	110~120	75.3
30~40	10	80~90	68.4		

2.3.2 原料摩尔比 前期反应温度 100~110℃,其它条件同前,考察了 2,6-吡啶二甲酸二甲酯、对甲氧基苯乙酮和金属钠的摩尔比对目标产物产率的影响。当三者的摩尔比分别为 1:2.0:2.0、1:2.2:2.2、1:2.4:2.4和 1:2.6:2.6时,目标产物的产率分别为 62.4%、78.3%、82.5%和 79.3%,三者的最佳摩尔比为 1:2.4:2.4。

2.3.3 溶剂的选择 其它条件同前,比较了分别以乙醇、丙酮、苯、甲苯和二甲苯为溶剂对目标产物产率的影响。结果发现,当溶剂为质子溶剂乙醇和丙酮时,产率很低,甚至得不到产物。这是因为在质子溶剂中,金属钠首先与质子溶剂进行反应,消耗了本来应大量参与主反应的金属钠,不利于对甲氧基苯乙酮碳负离子的形成,而且在质子溶剂中酯基还原成醇羟基,均严重影响产物的产率。当溶剂为非质子溶剂时(如甲苯),金属钠可以完全与对甲氧基苯乙酮作用,生成对甲氧基苯乙酮负离子,同时避免了酯基还原成醇羟基,所以目标产物的产率较高(85.5%)。而在苯和二甲苯中产率分别为 68.4%和 79.8%,均不及在甲苯中的产率,且苯容易挥发,二甲苯的沸点又比较高,后处理不方便,故以甲苯为溶剂最适宜。

2.3.4 金属钠的形态 金属钠对目标产物合成起着至关重要的作用,金属钠的处理方法不同对目标产物产率有很大的影响。将钠块在甲苯溶液中预处理成小钠珠,因为小钠珠能与反应物充分接触,可加速反应,反应完成所需时间由小钠块的 6~7 h 缩短为 2~3 h。

2.3.5 反应物的滴加顺序 反应起始物的滴加顺序对 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶的产率有明显的影 响。如果将 2,6-吡啶二甲酸二甲酯的甲苯溶液滴加到对甲氧基苯乙酮和金属钠的甲苯溶剂中,则目标产物的产率会明显降低。这是因为金属钠易与对甲氧基苯乙酮迅速反应,生成对甲氧基苯乙酮碳负离子进攻对甲氧基苯乙酮的羰基,易生成较多的副产物。

2.3.6 不同吡啶甲酯的影响 在同样反应条件下,用 2,6-吡啶二甲酸二甲酯为反应物,比用 2,6-吡啶二甲酸二乙酯为反应物时的产率高 2 倍。这是因为在亲核反应过程中,2,6-吡啶二甲酸二甲酯对碳负离子进攻的位阻比较小,因此应以 2,6-吡啶二甲酸二甲酯作原料。

根据上述结果可确定,由 2,6-吡啶二甲酸二甲酯、对甲氧基苯乙酮和金属钠合成 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶的适宜工艺条件为:以甲苯作溶剂,将钠块处理成小钠珠,2,6-吡啶二甲酸二甲酯、对甲氧基苯乙酮和金属钠的摩尔比为 1:2.4:2.4,将溶解于甲苯中的对甲氧基苯乙酮溶液滴加到 2,6-吡啶二甲酸二甲酯的甲苯溶液中,前期反应温度控制在 100~110℃,后期恒温 100℃,反应后经酸化得粗产品 2,6-二(对甲氧基苯甲酰乙酰基)吡啶,用甲醇重结晶 2 次后,其产率为 85.5%。

参 考 文 献

1 Rainer G USP 4 239 901 [P], 1980
2 SHI Yong-Li(时永莉), WU Shi-Kang(吴世康). Acta Polym Sin(高分子学报) [J], 1989 (6): 748
3 CA 119 P 203 148 q [P], 1991
4 Janáček C, Schaumann T G, Lange K CH. Macromol Rapid Commun [J], 1994 (15): 655
5 Longo P, Proto A, Oliva L. Macromol Rapid Commun [J], 1994 (15): 151
6 YAN Wei-Dong(阎卫东), LIU Li-Xin(刘立新), JIANG Tao(姜涛), LI Dan(李丹), ZHOU Nai(周鼐), HU You-Liang(胡友良). Chinese J Appl Chem(应用化学) [J], 2001, 18(2): 116
7 GAO Feng(高峰), ZHU Ying-Gui(朱英贵), ZHANG Li(章丽), XIE Xiao-Juan(谢筱娟), WANG Lun(王伦). Chinese J Appl Chem(应用化学) [J], 2004 21(4): 374

- 8 LI JianYu(李建宇), ZHANG Song-Pei(张颂培), WU AiPing(吴爱萍). Chem Reag(化学试剂)[J], 2005 27(7): 387
- 9 XIANG Neng-Jun(向能军), LI Di-Hao(李狄豪), WANG Yun-Yun(王芸芸), GONG Meng-Lian(龚孟濂), LIANG Wang-Li(梁万里), SHI Jian-Xin(石建新). J Chinese Rare Earth Sociey [J], 2004 22(6): 871
- 10 TANG RuiRen(唐瑞仁), YAN Zi-En(严子耳), GUO Can-Cheng(郭灿城), LUO Yi-Ming(罗一鸣). Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报)[J], 2006 27(3): 68
- 11 CHENG Yi(程驿). Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报)[J], 1998 19(6): 876
- 12 YOU Tian-Pa(尤田耙), PAN Xian-Dao(潘显道), HE Yun-Pu(贺蕴普), WU Yue-Huan(伍越环), QIAO Xiao-Xin(乔晓新). Chinese J Organ Chem(有机化学)[J], 1997 17(1): 82
- 13 LIN Hu(林辉). Uranium Mining and Metallurgy(铀矿冶)[J], 2001 20(2): 108
- 14 Saalfrank R W, Norbert Low, Stefan Trummer, George M. Sheldrich, Markus Teichert, Diemar Staake. Eur J Inorg Chem [J], 1998 11(5): 559
- 15 LUO Yi-Ming(罗一鸣), CHEN Zhe(陈哲), TANG Rui-Ren(唐瑞仁), XIAO Lin-Xiang(肖林香). Chem Reaction Eng and Tech(化学反应工程与工艺)[J], 2006 22(6): 549

Synthesis of 2, 6-Bis(p-Methoxybenzoylactyl) Pyridine

LUO Yi-Ming, XIAO Lin-Xiang, TANG Rui-Ren, CHEN Zhe

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083)

Abstract 2, 6-Bis(p-methoxybenzoylactyl) pyridine was synthesized via esterification and Claisen condensation reaction with pyridine-2, 6-dicarboxylic acid as starting material. The reaction conditions were investigated in detail. The product was determined by R^1 H NMR and elemental analysis. The experimental results show that the product was 2, 6-bis(p-methoxybenzoylactyl) pyridine and its yield was more than 85.5% under the reaction conditions of molar ratio of dimethyl pyridine-2, 6-dicarboxylate to p-methoxy acetophenone and sodium 1 : 2.4 : 2.4, prophase reaction temperature 110 °C, anaphase reaction temperature 100 °C with p-methoxy acetophenone toluene solution being put drop by drop in to dimethyl pyridine-2, 6-dicarboxylate toluene solution.

Keywords bis(p-methoxybenzoylactyl) pyridine, claisen condensation, synthesis