

## 从邻苯二酚合成 3,4-亚甲二氧基苯甲醇

贺全国<sup>a</sup> 刘正春<sup>a</sup> 周灵君<sup>b</sup> 何农跃<sup>a</sup> 杨春<sup>a,b</sup> 陆祖宏<sup>a\*</sup>

(<sup>a</sup> 东南大学分子与生物分子电子学教育部重点实验室 南京 210096; <sup>b</sup> 南京师范大学化学与环境科学学院 南京)

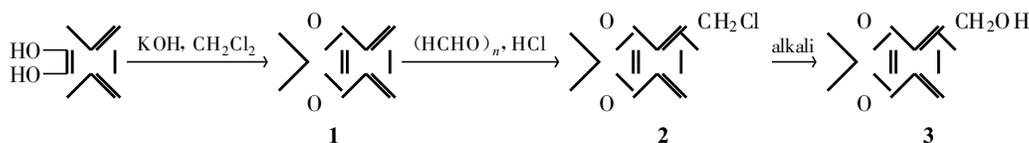
关键词 胡椒醇, 合成, 邻苯二酚

中图分类号: O625.511

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2003)03-0281-03

3,4-亚甲二氧基苯甲醇(俗名胡椒醇, Piperonal)是合成胡椒基类医药、香料、农药等重要有机化合物的中间体,一般以胡椒醛为原料通过铂催化氢化或用含硼类还原剂还原而得<sup>[1,2]</sup>,但所需试剂昂贵且制备繁琐;此外,也可由 Cannizzaro 反应将胡椒醛歧化生成醇,但存在交叉成酯的副反应,并且产率低<sup>[3]</sup>。由于胡椒醛是由天然提取物黄樟素合成,来源十分有限而无法满足工业生产<sup>[4]</sup>。本文将邻苯二酚与过量二氯甲烷碱水溶液在 N<sub>2</sub> 气充压的高压条件下,改进合成了胡椒基环,产率达 88.4%,比文献<sup>[5]</sup>结果提高近 10%。通过 HCl 饱和的多聚甲醛对胡椒基环直接氯甲基化,可得高转化率(≥94.8%)和高选择性(95%)的 3,4-亚甲二氧基苄氯。后者再经 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 碱性水解,以 97.7% 产率得到 3,4-亚甲二氧基苯甲醇。合成路线如下:



Synthesis route of piperonal

试剂和仪器: 实验所用药品均为市售分析纯试剂; X-4 显微熔点测定仪(数显, 北京泰克仪器有限公司); 2WA-J 阿贝折射仪(上海光学仪器五厂); AVATAR 360 型傅立叶变换红外光谱仪(Nicolet 公司); SP-3400 型气相色谱仪(北京分析仪器厂); Perkin-Elmer 2000 元素分析仪(美国)。

胡椒基环(1, 1, 3-Benzodioxole)的合成: 在 60 mL DMF 中加入 11.0 g (0.1 mol) 邻苯二酚, 加热溶解后倒入 0.5 L 高压釜中。在通 N<sub>2</sub> 气条件下加入 50 mL 11.5 g (0.2 mol) KOH 的水溶液、35 mL 二氯甲烷和 0.1 g 苄基三乙基氯化铵。N<sub>2</sub> 气升压至 0.5 MPa, 搅拌(250 r/min)下缓慢升温至 100~110 °C, 反应 4 h 后冷却, 抽出混合液, HCl 调节 pH=8, 二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥。旋转蒸发除去溶剂, 蒸馏收集 170~175 °C 馏分, 得淡黄色有特殊气味的液体 10.8 g。

3,4-亚甲二氧基苄氯(2, 5-chloromethyl 1, 3-benzodioxole)的合成: 在三颈烧瓶中加入 4.0 mL (0.035 mol) 上步产物胡椒基环、2.20 g (0.070 mol, 95%) 多聚甲醛、10 mL (0.12 mol) 浓 HCl、0.20 g 苄基三乙基氯化铵和 15 mL CCl<sub>4</sub>。加热至 60 °C 时通入 HCl 气体, 60~62 °C 搅拌反应 7 h。冷却后分出有机层, 用水洗涤 2 次, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去 CCl<sub>4</sub>, 减压蒸馏收集 131~136 °C/1 850 Pa 的馏分, 得 3,4-亚甲二氧基苄氯(2) 5.37 g。

3,4-亚甲二氧基苯甲醇(3, piperonal)的合成: 在三颈烧瓶中加入 15 mL 水、60 mL 无水乙醇、5.12 g (0.03 mol) 3,4-亚甲二氧基苄氯和 3.36 g 碳酸钠, 在快速搅拌下将反应物加热至微沸(约 95 °C), 反应至无 CO<sub>2</sub> 气泡逸出。再继续加热 0.5 h 使苄氯水解完全, 冷却后, 乙酸乙酯萃取, 分出有机层, 用水洗涤

3 次, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液旋转蒸发除去溶剂, 得 3, 4-亚甲二氧基苯甲醇(3) 4.46 g。

## 结果与讨论

各产物的元素分析结果列于表 1。由表 1 可见, 各产物的元素分析结果与理论计算一致。相应的红外光谱分析(1, 2, KBr 液膜; 3, KBr 压片)结果列于表 2。IR 各峰归属,  $\sigma/\text{cm}^{-1}$ : 1, 2 880(CH<sub>2</sub>), 1 620~1 600, 1 490(C≡C), 1 085, 1 035(Ar—O), 730(Ar—H); 2, 2 902(CH<sub>2</sub>), 1 608, 1 503, 1 490(C≡C), 1 038(Ar—O), 729(Ar—H), 687(C—Cl); 3, 3 320(O—H), 2 902, 2 793(CH<sub>2</sub>), 1 628~1 603, 1 502, 1 490(C≡C), 1 042, 1 033, 1 015(Ar—O), 724(Ar—H)。红外分析结果表明, 合成产物为目标化合物。

表 1 元素分析结果及产率

Table 1 The elemental analysis results and yields of compounds 1~3

Compound	Elemental analysis(calc.) / %				Phys. data	Yield / %
	C	H	O	Cl		
1 (C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub> )	68.82(68.85)	5.00(4.95)	26.18(26.20)		$n_D^{18} = 1.5403$	88.4
2 (C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> Cl)	56.67(56.30)	4.21(4.11)		20.48(20.82) *	$n_D^{18} = 1.5668$	90.1
3 (C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> )	63.09(63.15)	5.47(5.30)	31.44(31.55)		mp 51~54 °C	97.7

\* Calculated from saponification number.

表 2 红外光谱分析结果

Table 2 The IR bands of compounds 1~3

Compound	IR, $\sigma/\text{cm}^{-1}$
1	2 880, 1 620~1 600, 1 490(s), 1 470(s), 1 355(m), 1 225(s), 1 085(m), 1 035(s), 930(s), 845(m), 790(m), 730(s)
2	2 902(m), 1 608, 1 503(s), 1 490(s), 1 446(s), 1 368(m), 1 252(s), 1 038(s), 928(s), 812(m), 729(m), 687(m)
3	3 320(m), 2 908, 2 793, 1 628~1 603, 1 502(s), 1 490(s), 1 443(s), 1 407, 1 369, 1 328, 1 250(s), 1 204, 1 190, 1 123, 1 095(m), 1 042(s), 1 033(s), 1 015(s), 935, 925, 920(s), 864(m), 847(m), 810(m), 803(s), 765, 724, 711, 665, 660, 530

按文献[5]方法采用二卤甲烷与邻苯二酚的环合制备胡椒基环的收率较低。我们认为主要由于邻苯二酚极易发生多分子缩合焦化, 尤其在空气中加热易被氧化, 而且反应温度无法超过二氯甲烷沸点。我们采用在 N<sub>2</sub> 气保护下于密封的高压釜中进行反应, 反应压力略高于常压。按 4 因素 5 水平正交(L<sub>5</sub><sup>3</sup>)实验, 考察了投料配比、温度、压力及催化剂用量对产率的影响。结果表明, 邻苯二酚、KOH 及与水的摩尔比和反应温度是影响产率的主要因素。在实验范围内, 最佳反应条件为: 邻苯二酚、KOH 和水摩尔比为 1:2:30, 反应温度为 100~110 °C, 反应压力为 0.5 MPa, 催化剂用量为 1.0%(对邻苯二酚质量分数)。按此条件进行了重复实验, 产率均达到 88% 以上。色谱分析结果表明, 胡椒基环纯度达 99.1%。与文献[5]同类反应比较产率提高近 10%。

胡椒基环的氯甲基化是亲核取代反应<sup>4,9</sup>, 其侧环上亚甲二氧基为活化苯环的邻对位定位基, 使胡椒基环的苯环上的氯甲基化反应产物有 1-氯甲基-3, 4-亚甲二氧基苯(目标中间产物)和 1-氯甲基-2, 3-亚甲二氧基苯(副产物), 二者占转化产物的 90% 以上。正交实验(L<sub>4</sub><sup>3</sup>, 表略)表明, 氯甲基化试剂种类与投料方式及反应温度是影响转化率与位置选择性的主要因素。以多聚甲醛为氯甲基化试剂能显著提高原料的转化率(≥94.8%), 提高反应温度可使 3, 4-亚甲二氧基苯氯的选择性提高。在通入 HCl 气体使其维持饱和状态下, 60~62 °C 搅拌反应 7 h, 3, 4-亚甲二氧基苯氯的选择性可达到 95%, 产率达到 90.1%。色谱分析 3, 4-亚甲二氧基苯氯纯度达 97.9%, 邻位取代副产物含量小于 1%, 可直接用于下步水解。

虽然 3, 4-亚甲二氧基苯氯水解制备 3, 4-亚甲二氧基苯甲醇可在 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、乙酸、NaOH 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液中进行, 但在酸性环境下水解生成的醇会继续和酸反应形成酯。而在 NaOH 溶液中又会有比较明显的结焦现象, 唯有在 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 碱性条件下水解取得了比较满意的结果, 产率高达 97.7%。从 3, 4-亚甲二氧基苯氯水解制备 3, 4-亚甲二氧基苯甲醇, 合成工艺简单易行, 由于邻苯二酚是工业产品, 较胡椒醛易得, 从邻苯二酚合成标题化合物, 将具有很大的应用前景。

## 参 考 文 献

- 1 Wang W B, Shi L L, Huang Y Z. *Tetrahedron Lett*[J], 1990, **31**(8): 1 185
- 2 Frouzabadi H, Tamani B, Goudazian N. *Synth Commun*[J], 1991, **21**(22): 2 275
- 3 HU Mou-Gang(胡谋刚), CHEN Jing(陈静), MA Wen-Zhan(马文展), *et al.* *Chin J Chem Reagents*(化学试剂)[J], 1992, **14**(5): 277
- 4 SHEN Dong-Sheng(申东升), LIN Yuan-Bin(林原斌). *Chin J Synth Chem*(合成化学)[J], 1997, **5**(2): 202
- 5 Greene T W, Wuts G M P. *Protective Groups in Organic Synthesis*(2nd Edition), Chapt. 3[M]. New York: John Wiley & Sons Inc. 1991: 170
- 6 MOU Li Juan(牟莉娟), JIANG Wen-Wei(蒋文伟), XIA Si-Lan(夏素兰). *Chin J Appl Chem*(应用化学)[J], 2000, **17**(5): 563

## Synthesis of Piperonal from Catechol

HE Quan-Guo<sup>a</sup>, LIU Zheng-Chun<sup>a</sup>, ZHOU Ling-Jun<sup>b</sup>, HE Nong-Yue<sup>a</sup>, YANG Chun<sup>a, b</sup>, LU Zu-Hong<sup>a \*</sup>

(<sup>a</sup>Ministry of Education Key Laboratory for Molecular and Biomolecular Electronics,

Southeast University, Nanjing 210096;

<sup>b</sup>College of Chemistry and Environmental Science, Nanjing Normal University, Nanjing)

**Abstract** A facile synthesis of piperonal is reported from catechol. Reacted catechol with excess dichloromethane in an autoclave under nitrogen atmosphere gave 88.4% 1,3-benzodioxole (**1**), which is directly chloromethylated to yield 90.1% 5-chloromethyl 1,3-benzodioxole (**2**) by hydrogen chloride saturated trifomol. **2** can easily convert to piperonal by treatment with alcoholic solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in yield of 97.7%. The total yield is 78%.

**Keywords** piperonal, synthesis, catechol