

文章编号: 1000-5862(2012)04-0524-03

六甲基二硅胺烷催化芳香醛与 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮的缩合反应

许招会, 严楠, 廖维林*

(江西师范大学江西省精细化工重点实验室, 江西 南昌 330027)

摘要: 在六甲基二硅胺烷的催化作用下, 以芳香醛与 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮为原料, 经缩合反应合成了 10 种芳基亚甲基麦氏酸化合物. 考察了反应温度、反应时间、催化剂用量等因素对反应的影响. 确定了最佳反应条件为: 取 0.1 mol 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮, $n(2,2\text{-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮}):n(\text{芳香醛})=1.0:1.1$, 催化剂用量为 0.1 mol, 反应温度为室温, 反应时间为 1.0 h, 在上述反应条件下, 产品收率可达 86.8%~92.1%.

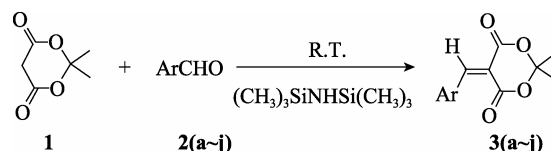
关键词: 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮; 芳基亚甲基麦氏酸; 六甲基二硅胺烷; Knoevenagel 缩合反应

中图分类号: O 636

文献标志码: A

0 引言

芳基亚甲基麦氏酸化合物是一种重要的有机合成中间体, 在现代有机合成中日益受到人们重视^[1-2]. 已广泛应用于合成具有特殊结构的天然产物^[3]和杂环化合物^[4-5]. 由于 2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮(又称麦德姆酸)含有活泼的亚甲基, 容易与芳香醛发生 Knoevenagel 缩合反应, 近年来有关 2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮的 Knoevenagel 缩合反应有些文献报道, 如无机盐 Al_2O_3 固载合成法^[6]、微波合成法^[7], 以及无溶剂固相法^[8-9]等, 但这些方法存在反应时间长、收率低、不易操作等缺点. 近来有文献报道用水做溶剂合成芳基亚甲基麦氏酸^[10], 虽然水价廉易得, 但仍需用到溶剂且需要加热进行, 因此限制了水相反应的应用范围. 也有学者用无机碱催化合成芳基亚甲基麦氏酸化合物的报道^[11], 但该方法反应时间长, 催化剂用量大, 产品收率较低. 笔者以六甲基二硅胺烷为催化剂, 以芳香醛与 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮为原料, 经缩合反应合成了 10 种芳基亚甲基麦氏酸化合物. 该反应条件温和, 操作及后处理简单, 产品收率可达 86.8%~92.1%. 芳基亚甲基麦氏酸化合物的合成路线见 Scheme 1.



Scheme 1 芳基亚甲基麦氏酸化合物的合成路线

1 实验部分

1.1 主要仪器和试剂

XT-4 型数字显微熔点仪(上海荆华分析仪器有限公司); Spectrum One 型红外光谱仪(美国 PerkinElmer 公司, KBr 压片法, $400\sim4\,000\text{ cm}^{-1}$); Bruker Avance 400 MHz 型核磁共振仪(瑞士, 以 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, TMS 为内标物); SPD-6AV 液相色谱仪(日本岛津).

2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮: 参考文献^[12]制备; 苯甲醛、4-甲基苯甲醛、4-氯苯甲醛、苯乙醛、4-甲氧基苯甲醛、4-氟苯甲醛均为分析纯, 其余试剂为化学纯.

1.2 产物纯度分析

使用岛津 SPD-6AV 液相色谱仪分析, 测试条件: C_8 液相分析色谱柱: $50\text{ mm}\times 3.2\text{ mm}$, 柱温 $40\text{ }^\circ\text{C}$, 紫外光检测器, 紫外波长 254 nm ; 流动相: 甲醇/水 = 80/20; 总流速: 1 mL/min ; 样品溶剂为乙腈; 进样量 $10\text{ }\mu\text{L}$; 方法: 面积归一化法. 数据处理: Sepu3000 色谱工作站.

收稿日期: 2012-03-20

基金项目: 江西科技国际合作课题(kj082563)和江西省研究生创新专项基金(YC10A051)资助项目.

作者简介: 廖维林(1963-), 男, 江西抚州人, 教授, 博士生导师, 主要从事精细化学品及糖化学的合成研究.

1.3 芳基亚甲基麦氏酸化合物的制备

在装有温度计、机械搅拌器的 100 mL 4 口平底烧瓶中加入 14.4 g (0.10 mol) 2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮, 室温下慢慢滴加 16.1 g (0.10 mol) 六甲基二硅胺烷, 搅拌反应一定时间后, 继续加入 0.11 mol 不同的醛, 反应 1.0 h, 停止反应, 加入 30 mL 二氯甲烷过滤, 滤液缓慢地加入 50 mL 冰冷的蒸馏水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 蒸馏, 粗产品用无水乙醇重结晶, 得到纯产物 **3a**~**3j**, 其分析数据见表 1。

3a: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 1.81(s, 6H), 7.19~7.24(m, 3H, ArH), 7.27~7.31(m, 2H, ArH), 8.33(s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 27.6, 104.3, 115.0, 127.1, 128.6, 129.6, 141.4, 156.7, 159.6, 163.1. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 013.1, 1 731.5, 1 698.8, 1 612.9, 1 347.6, 1 284.4, 1 167.1, 815.3.

3b: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 1.79 (s, 6H), 2.43(s, 1H), 7.27(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.01(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 19.2, 27.4, 104.9, 114.8, 127.8, 129.5, 134.6, 144.4, 157.1, 160.3, 163.5. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 000, 1 770, 1 730, 1 600, 1 380, 1 275, 1 190, 1 175, 820.

3c: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.37 (s, 1H), 8.03(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.81 (s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 27.6, 104.7, 115.0, 129.1, 130.0, 135.0, 140.1, 156.5, 159.7, 163.0. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 010, 2 988, 2 864, 1 770, 1 738, 1 732, 1 694, 1 682, 1 622.

3d: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.37(s, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.46(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.81(s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 27.6, 104.7, 115.0, 129.1, 130.0, 135.0, 140.1, 156.5, 159.7, 163.0. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 010, 2 988, 2 864, 1 770, 1 738, 1 732, 1 694, 1 682, 1 622.

3e: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.32(s, 1H), 8.11(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.91(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 1.78 (s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 27.6, 104.4, 114.7, 117.6, 128.4, 129.2, 157.2, 158.8, 160.1, 163.6. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 266, 1 744, 1 693, 1 592, 1 455, 1 266, 1 181, 842.

3f: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.83(s, 1H), 8.43 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.56(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 3.91(s, 6H), 1.82(s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 27.7, 55.4, 55.6, 97.7, 103.6, 105.6, 110.4, 114.5, 135.4, 152.3, 160.7, 162.6, 164.1, 166.4. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 2 996, 2 945, 2 832, 1 751, 1 730, 1 601, 1 580.

3g: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.29(s, 1H), 7.36(d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.03(d, $J=8.3$ Hz, 2H, ArH), 3.80(s, 3H, CH_3O), 1.84(s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 28.3, 55.6, 104.6, 113.5, 114.5, 127.1, 129.6, 156.7, 159.4, 161.2, 163.1. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 026, 1 740, 1 691, 1 604, 1 338, 1 280, 1 184, 820.

3h: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 1.80(s, 6H, 2 CH_3), 7.02(d, $J=12$ Hz, 2H, CH), 7.42(d, 2H, ArH), 7.66(d, 2H, ArH), 8.12(t, 1H, ArH), 8.32(d, 1H, CH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 27.6, 104.6, 111.5, 124.5, 129.1, 129.3, 131.6, 134.9, 154.2, 157.7, 160.6, 162.7. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 079, 3 032, 2 980, 2 934, 1 715, 1 598, 1 561, 1 380, 1 240, 1 195.

3i: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 1.78(s, 6H, 2 CH_3), 6.76(d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.48(d, $J=3.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ :

27.4, 104.6, 107.2, 115.1, 128.0, 141.3, 150.6, 150.7, 160.1, 163.2. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 168, 3 130, 3 114, 3 006, 2 946, 1 743, 1 706, 1 610, 1 585, 1 505, 1 476.

3j: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 1.81(s, 6H, 2 CH_3), 7.61~7.66(m, 2H, ArH), 7.85~7.89(m, 2H, ArH), 7.93~7.96(m, 1H, ArH), 8.13(dd, 1H, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, ArH), 8.54(d, 1H, $J=1.1$ Hz, ArH), 8.57(m, 1H, ArH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 27.8, 105.0, 114.9, 127.4, 128.2, 128.7, 128.7, 129.8, 129.9, 130.4, 133.0, 136.1, 137.5, 158.6, 160.4, 164.0. IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 086, 3 036, 2 984, 2 932, 1 754, 1 731, 1 620, 1 605, 1 508, 1 382, 1 276, 1 195, 805, 780.

表 1 六甲基二硅胺烷催化芳香醛与 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮的缩合反应

Ar	产品	收率/%	产品含量/%	熔点/ $^{\circ}\text{C}$
C_6H_5	3a	89.6	99.4	82~83 ^[13]
4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	3b	91.2	98.7	117~118 ^[14]
4- ClC_6H_4	3c	90.3	98.9	156~157 ^[9]
4- FC_6H_4	3d	90.7	97.1	144~145
4- HOC_6H_4	3e	89.3	99.0	191~193 ^[9]
4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	3f	91.4	99.1	125~126 ^[9]
4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	3g	92.1	96.9	216~217 ^[9]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$	3h	89.4	98.3	108~109 ^[9]
2-futyl	3i	88.2	98.1	91~92 ^[9]
2-naphthyl	3j	86.8	97.4	162~163

2 结果与讨论

首先以带有供电子取代基的芳香醛 **2b** 和吸电子取代基的芳香醛 **2g** 为探针反应, 探索了六甲基二硅胺烷催化剂的用量、反应温度及反应时间对产物收率的影响. 实验结果列于表 2、表 3。

从表 2 数据可知, 产物收率随反应时间的延长而变化, 但 1.0 h 后, 收率变化不大; 随着温度升高产物收率提高明显, 当温度超过室温时, 收率降低显著, 因而最佳反应条件选定为室温, 反应时间为 1.0 h。

表 2 反应时间和反应温度对产物收率的影响

产品	反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	反应时间/h	收率/%
3b	15	1.0	76.5
3b	r.t.	1.0	91.2
3b	r.t.	1.5	91.0
3b	45	1.0	90.1
3g	15	1.0	81.4
3g	r.t.	1.0	92.0
3g	r.t.	1.5	92.1
3g	45	1.0	89.6

表 3 催化剂的用量对产物收率的影响

产品	催化剂用量*	反应时间/h	收率/%
3b	0	1.0	58.3
3b	0.5	1.0	81.7
3b	1.0	1.0	91.2
3b	1.1	1.0	91.0
3g	0	1.0	66.9
3g	0.5	1.0	84.5
3g	1.0	1.0	92.2
3g	1.1	1.0	92.0

*催化剂用量为 $n(\text{六甲基二硅胺})/n(2,2\text{-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮})$ 。

从表 3 数据可知, 随着催化剂用量的增加, 麦氏酸负离子生成速度加快, 产物收率呈上升趋势。但

当催化剂的量为原料的1.0倍量以上时,麦氏酸负离子几乎无增加,产物收率提高不明显,因此催化剂的量是原料的1.0倍为最好。

取 2, 2-二甲基-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮(麦德姆酸)0.1 mol, $n(\text{麦德姆酸}) : n(4\text{-甲基苯甲醛}) = 1.0 : 1.1$, 反应温度为室温, 反应时间为 1.0 h, 催化剂用量为 0.1 mol, 考察了 NaHCO_3 ^[9]、 K_3PO_4 ^[11]、吡咯烷乙酸盐^[15]、 SbCl_3 ^[16]及六甲基二硅胺烷等催化剂对合成 2, 2-二甲基-5-(4-甲基苄基)-1, 3-二噁烷-4, 6-二酮(3b)的影响, 实验结果见表 4。

表4 不同催化剂的催化活性比较

催化剂	NaHCO_3	K_3PO_4	吡咯烷 乙酸盐	SbCl_3	六甲基二硅 胺烷
产物收率/%	80.0	85.0	83.0	81.0	91.1

从表4可见,六甲基二硅胺烷的催化效果最好,其次为 K_3PO_4 、吡咯烷乙酸盐、 SbCl_3 , 最差为 NaHCO_3 。由于 NaHCO_3 的碱性不强,脱活性质子能力不强,所以催化效果不好。

3 结论

以六甲基二硅胺烷为催化剂合成了 10 种芳基亚甲基麦氏酸化合物,并确定了较佳的反应条件:取麦德姆酸 0.1 mol, $n(\text{麦德姆酸}) : n(\text{芳香醛}) = 1.0 : 1.1$, 催化剂用量为 0.1 mol, 反应温度为室温,反应时间为 1.0 h, 产品收率可达 86.8%~92.1%。六甲基二硅胺烷催化合成芳基亚甲基麦氏酸化合物,收率高,产品质量好,操作和后处理简单方便,是合成芳基亚甲基麦氏酸化合物的良好催化剂,具有较为广阔的工业应用前景。

4 参考文献

- [1] Jacobs R T, Wright A D, Smith F X. On the oxidative cleavage of 3, 5-di-tert-butyl-o-benzoquinone [J]. J Org Chem, 1982, 47: 3766-3769.
- [2] 黄宪. 丙二酸亚异丙酯在有机合成中的应用 [J]. 有机化学, 1986, 6(5): 329-334.
- [3] 王春, 张英群, 李敬慈, 等. 芳香醛与丙二酸亚异丙酯的固相缩合反应 [J]. 应用化学, 2003, 20(8): 809-810.
- [4] 黄志真, 吴露玲, 黄宪. 微波作用下亚烷基丙二酸亚异丙酯的合成 [J]. 有机化学, 2000, 20(1): 88-90.
- [5] 刘园, 刘小玲, 王国文, 等. 氟化钙催化的 Biginelli 反应: 一锅法合成 3,4-二氢嘧啶-2-酮 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2010, 34(4): 374-379.
- [6] 戴桂元, 史达清, 周龙虎. $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 催化下的 Knoevenagel 缩合反应 [J]. 应用化学, 1995, 12(3): 103-104.
- [7] 王官武, 王宝亮. 微波辐射和加热条件下的无催化剂无溶剂 Knoevenagel 缩合反应 [J]. 有机化学, 2004, 24(1): 85-87.
- [8] 刘雄伟, 姜恒, 宫红. 室温无溶剂条件下醋酸锌催化的 Knoevenagel 缩合反应 [J]. 有机化学, 2007, 27(1): 85-87.
- [9] 王常清, 任仲蛟, 曹卫国, 等. 无溶剂研磨条件下芳基亚甲基麦氏酸的合成 [J]. 有机化学, 2006, 26(1): 107-109.
- [10] Franca B, Silvia C, Leonetto F, et al. Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes [J]. Tetrahedron Lett, 2001, 42(6): 5203-5205.
- [11] Desai U V, Pore D M, Mane R B, et al. One pot synthesis of monoalkylated and mixed, Dialkylated meldrum's acid derivatives [J]. Synthetic Communications, 2004, 34(1): 25-32.
- [12] 严楠, 熊斌, 廖维林, 等. $\text{La}(\text{OTf})_3$ 催化合成 1, 3-二噁烷-4, 6-二酮化合物的研究 [J]. 有机化学, 2010, 30(9): 1391-1394.
- [13] 刘卉, 刘卉, 袁永军. 超声波作用下芳基亚甲基丙二酸亚异丙酯的合成 [J]. 有机化学, 2003, 23(10): 1159-1161.
- [14] 史达清, 路再生, 高原, 等. 无外加催化剂条件下芳香醛与活性亚甲基化合物的缩合反应和迈克尔加成反应 [J]. 有机化学, 1998, 18(1): 82-84.
- [15] Aaron M, Dumas A S, Alexander K Z, et al. A general and practical preparation of alkylidene Meldrum's acid [J]. Tetrahedron Letters, 2007, 48(40): 7072-7074.
- [16] 韩芳, 张纪明, 徐瑞萍, 等. 研磨条件下 SbCl_3 促进的 Meldrum acid 与芳香醛的缩合反应 [J]. 山东轻工业学院学报, 2010, 24(1): 63-65.

Knoevenagel Condensation Reaction of 2,2-Dimethyl-1,3-Dioxane-4,6-Dione and Aromatic Aldehydes by Hexamethyldisilazane

XU Zhao-hui, YAN Nan, LIAO Wei-lin*

(Fine Chemical Key Laboratory of Jiangxi Province, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330027, China)

Abstract: Ten kinds of arylidene Meldrum's acids was synthesized from 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6- dione and aromatic aldehydes using hexamethyldisilazane as catalyst. The effects of reaction temperature, reaction time, catalyst dosage on the yield were investigated. The optimum conditions were as follows: 0.1 mol malonic acid, $n(\text{malonic acid}) : n(\text{aromatic aldehyde}) = 1.0 : 1.1$, the amount of catalyst 0.1mol, reaction temperature was at room temperature, reaction time 1.0 h. Under above reaction conditions, the product yields achieved up to 86.8% ~ 92.1%.

Key words: 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione; arylidene Meldrum's acids; hexamethyldisilazane; Knoevenagel condensation reaction

(责任编辑: 刘显亮)