

文章编号: 1000-5862(2019)02-0167-05

酒石酸水溶液中绿色合成 5,5-(苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物

周 鹏¹, 许招会^{2*}

(1. 南昌理工学院新能源与环境工程学院, 江西 南昌 330044; 2. 江西师范大学化学化工学院, 江西 南昌 330022)

摘要: 在酒石酸水溶液中, 以醛和 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮为原料, 通过 Knoevenagel 缩合和 Michael 加成反应合成了 7 种 5,5-(苯基亚甲基)双(1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物, 收率为 72% ~ 83%, 通过 NMR、MS(ESI) 技术对目标产物进行了结构表征. 该工艺为制备 5,5-(苯基亚甲基)双(1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物提供了一种具有反应条件温和、操作简单、环境友好的新方法.

关键词: 醛; Knoevenagel 反应; 酒石酸水溶液; 串联反应; 5,5-(苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物

中图分类号: O 621.3⁺6 文献标志码: A DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2019.02.09

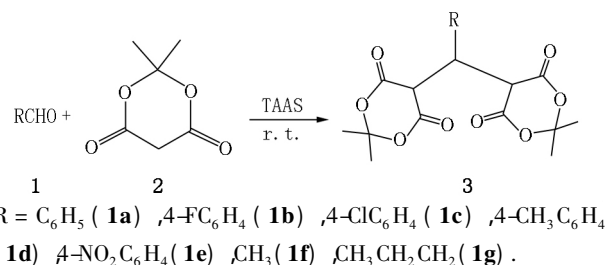
0 引言

四羰基杂环化合物分子内存在酮-烯醇互变异构形式, 具有优于曲酸和含羞草碱的络氨酸酶抑制性能^[1], 它是治疗皮肤色素沉着过度 and 皮肤色素瘤的特效药^[2]. 一些四羰基化合物还是制备氧杂、氮杂杂环化合物的关键中间体, 如苯基亚甲基双环己烷-1,3-二酮可以用于黄葱醌类化合物、吡啶酮或 4H-1-苯并吡喃等杂环三环化合物的合成^[3-5]. 含有麦氏酸结构的 5,5-(苯基亚甲基)双(1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物通过 Knoevenagel 缩合、多组分反应等可制备 5,6-苯并喹啉、1,2,4-三唑并[1,5-*a*]嘧啶-5-酮和咪唑并[5,1-*b*]哒嗪-2-酮^[6-7].

5,5-(苯基亚甲基)双(1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物通常由 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮与芳香醛在有机碱^[8]或无机碱^[9]催化下或在极性非质子溶剂中无催化剂条件下发生 Knoevenagel 缩合和 Michael 加成反应而制得, 这些方法存在反应时间长、后处理工序复杂及收率较低等不足. 水除了提供反应介质外, 还能通过氢键作用促进众多化学反应的发生. Yu Jianjun 等^[10]报道了在无催化剂条件

下水相制备 5,5-(苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮)的方法, 但该方法反应副产物较多, 需柱层析分离产品. 研究绿色、简便和高效合成的新方法显得极为迫切.

10% 的酒石酸水溶液(TAAS)为一种弱酸性生物介质, 常用于沙门氏菌的分离、植物果胶的提取^[11]. 近年来它在 Knoevenagel 缩合^[12]、不对称加成^[13]或经典的多组分反应^[14-17]方面也得到了广泛应用. 本文以酒石酸水溶液(TAAS)为反应介质和催化剂, 通过醛(1a~1g)和 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(2)发生 Knoevenagel 缩合和 Michael 加成反应成功合成了 7 种 5,5-(苯基亚甲基)双(1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物(3a~3g), 合成路线见 Scheme 1.



Scheme 1 5,5-(苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物的合成

收稿日期: 2018-10-15

基金项目: 国家自然科学基金(81760297), 江西省教育厅科技计划(GJJ170170)和江西省研究生创新基金(YC2015-B023)资助项目.

通信作者: 许招会(1973-), 男, 江西吉水人, 副教授, 博士, 主要从事精细石油化学品及单糖化学的合成研究. E-mail: go-toxzh@163.com

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

BuchiB-540 型显微熔点仪(温度未校正); Bruker 400 MHz 型核磁共振仪(DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标); 安捷伦 LC-MS 6120 质谱仪。

2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮按文献[18]制备; 苯甲醛、4-甲基苯甲醛、4-氯苯甲醛、4-氟苯甲醛、4-硝基苯甲醛、40% 乙醛及正丁醛等均为上海阿拉丁生化科技股份有限公司产品, 均为分析纯。

1.2 化合物 3a~3g 的合成

在 20 mL 试管中加入 1.0 mmol 醛、2.0 mmol 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮和 5.0 mL 酒石酸水溶液, 搅拌下于室温反应 4.0~12.0 h。反应结束后过滤, 滤液为酒石酸水溶液, 用于下一次重复使用, 滤饼用蒸馏水洗涤 2 次得粗产品, 再经无水乙醇重结晶、真空干燥得目标化合物 3a~3g。

5,5-(苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮) (3a): 白色固体, 熔点 180~182 °C (lit.^[19] 180~182 °C); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65(s, 6H), 1.82(s, 2H), 4.61~4.68(m, 3H), 7.24~7.36(m, 3H), 7.51~7.55(m, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 26.61, 28.68, 40.00, 49.31, 105.44, 127.91, 128.36, 129.05, 140.62, 163.89, 165.28。

5,5-(4-氟苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮) (3b): 白色固体, 熔点 151~153 °C (lit.^[19] 152~154 °C); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.72(s, 6H), 1.84(s, 2H), 4.57~4.64(m, 3H), 7.01~7.08(m, 2H), 7.52~7.57(m, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 26.61, 28.64, 36.22, 49.35, 105.54, 114.16, 115.81, 128.11, 130.32, 164.58, 167.14。

5,5-(4-氯苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮) (3c): 白色固体, 熔点 161~163 °C (lit.^[19] 161~163 °C); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71(s, 6H), 1.84(s, 2H), 4.59~4.66(m, 3H), 7.31(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.48(d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 26.54, 28.66, 39.41, 48.67, 105.63, 121.78, 127.50, 129.21, 130.08,

163.66, 165.45。

5,5-(4-甲基苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮) (3d): 白色固体, 熔点 150~152 °C (lit.^[19] 148~150 °C); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70(s, 6H), 1.82(s, 6H), 2.34(s, 3H), 4.58~4.69(m, 3H), 7.15(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.41(d, $J=8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 21.04, 26.54, 28.65, 39.58, 49.41, 105.42, 128.22, 129.70, 134.25, 137.81, 164.03, 165.31。

5,5-(4-硝基苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮) (3e): 淡黄色固体, 熔点 141~143 °C (lit.^[19] 144~146 °C); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.72(s, 6H), 1.86(s, 6H), 4.69~4.73(m, 3H), 6.70(d, $J=12.0$ Hz, 2H), 8.20(d, $J=12.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 26.56, 28.52, 39.91, 48.86, 105.82, 124.17, 129.79, 135.65, 147.44, 163.68, 164.81。

5,5-(甲基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮) (3f): 黄色固体, 熔点 138~140 °C; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.79(s, 6H), 1.84(s, 6H), 3.36~3.45(m, 1H), 4.29(d, $J=6.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 19.21, 26.48, 28.64, 29.88, 48.70, 105.36, 164.43, 165.18; ESI-MS m/z : 315.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5,5-(正丙基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮) (3g): 白色固体, 熔点 106~108 °C; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.44~1.50(m, 2H), 1.79(s, 6H), 1.82(s, 3H), 1.90~1.98(m, 2H), 3.25~3.31(m, 1H), 3.85(d, $J=5.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 13.71, 20.46, 26.74, 28.59, 34.55, 35.66, 46.53, 105.33, 164.72, 165.39; ESI-MS m/z : 343.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

以苯甲醛和 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮为反应物料, 考察了无溶剂、不同溶剂、溶剂用量、反应时间和反应温度等反应条件对反应的影响, 实验

结果见表1.从表1可看出,在无溶剂条件或在二氯甲烷、石油醚等非极性有机溶剂中均没检测到化合物**3a**,但该反应在DMF非质子极性溶剂中的收率有显著提高,这说明溶剂的极性对反应有一定的促进作用.接着考察了乙醇、甘油、水等极性质子溶剂对反应的影响,结果发现:极性质子溶剂对反应的促进作用更为明显,以水为反应介质时产品收率可达73%,而TAAS酸性质子溶剂的反应效果最优.然后,对酒石酸溶液用量进行了考察,结果发现:当酒石酸溶液用量为5.0 mL时效果最佳,进一步增加酒石酸溶液用量,产品收率没有明显提高.在室温下,使用5.0 mL TAAS作溶剂反应6 h后,化合物**3a**收率可达83%,升温至40℃反应,反应时间明显缩短,但收率降低.对反应时间也进行了筛选,结果表明:最佳反应时间为6 h.因此,确定较优的反应条件为:无催化剂条件下,以TAAS(10%)为反应介质,TAAS用量5.0 mL,反应原料(苯甲醛与2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮)的物质的量之比为1:2,反应温度为室温,最佳反应时间为6 h.

表1 化合物**3a**的合成条件优化

No.	溶剂/mL	时间/h	温度/℃	收率/%
1	None	12	r. t.	Trance
2	1,2-dichloroethane/5.0	12	r. t.	Trance
3	Petroleum ether/5.0	12	r. t.	Trance
4	EtOAc/5.0	8	r. t.	15
5	DMF/5.0	8	r. t.	54
6	CH ₃ CH ₂ OH/5.0	6	r. t.	66
8	Glycerol/5.0	6	r. t.	60
9	H ₂ O/5.0	6	r. t.	73
10	TAAS(10%)/5.0	6	r. t.	83
11	TAAS(10%)/5.0	5	40	81
12	TAAS(50%)/3.0	6	r. t.	80
13	TAAS(50%)/6.0	6	r. t.	83

注:1 mmol 苯甲醛,2 mmol 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮,溶剂用量为5.0 mL.

2.2 反应底物普适性研究

在上述优化反应条件下,用不同的醛与2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮进行Knoevenagel缩合和Michael加成反应合成了7种5-(苯基亚甲基)双

(1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物(**3a**~**3g**).从表2可看出,以酒石酸水溶液为溶剂和催化剂时,无论是脂肪醛还是芳香醛,都能得到较好的反应效果,目标产物收率最高可达83%.但对于芳香醛上取代基的电子效应对反应影响较为明显,带吸电子基的苯甲醛,由于吸电子基团通过诱导效应降低了羰基电子云密度,可获得较好的反应效果,而对于带强供电基团的芳香醛如4-甲氧基苯甲醛或芳杂醛(2-呋喃甲醛)则仅能得到Knoevenagel缩合产物.

表2 化合物**3a**~**3g**的合成

No.	取代基	时间/h	产品	收率/%
1	1a (R = C ₆ H ₅)	6	3a	83
2	1b (R = 4-FC ₆ H ₄)	5	3b	78
3	1c (R = 4-ClC ₆ H ₄)	5	3c	81
4	1d (R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄)	8	3d	80
5	1e (R = 4-NO ₂ C ₆ H ₄)	4	3e	75
6	1f (R = CH ₃)	12	3f	72
7	1g (R = CH ₃ CH ₂ CH ₂)	12	3g	76

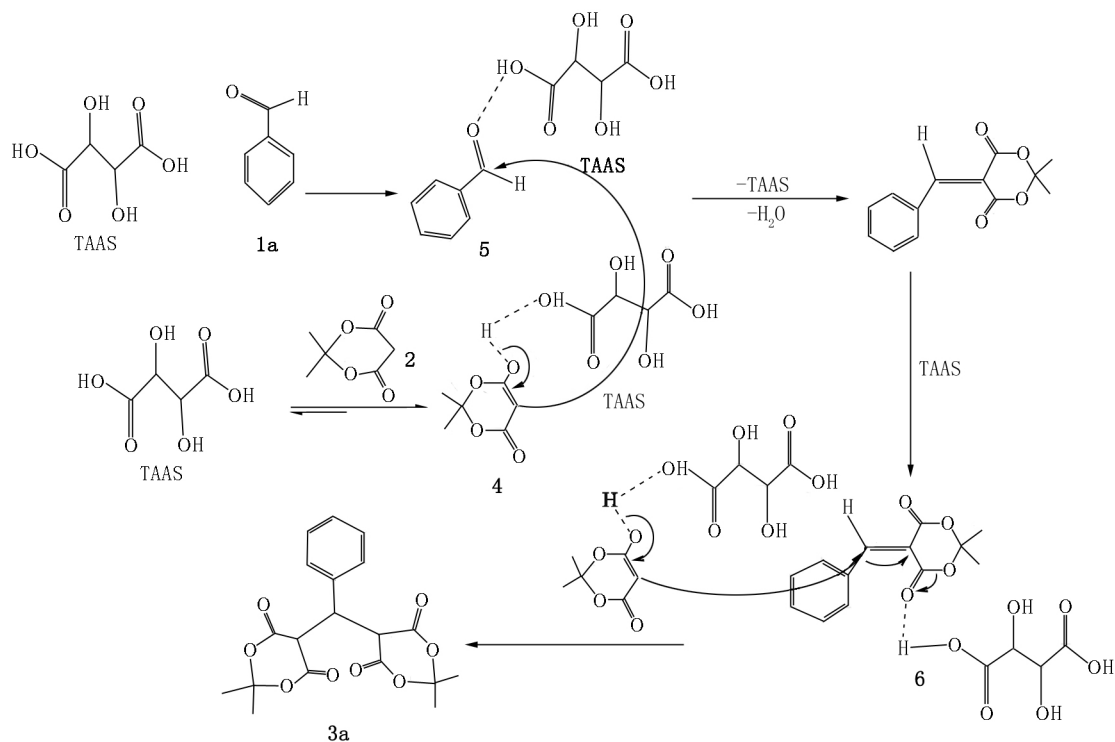
注:醛(**1a**~**1g**),1.0 mmol;2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(2 mmol),TAAS(5.0 mL),反应温度为室温.

2.3 酒石酸溶液的回收利用

对酒石酸溶液的回收利用性能进行了考察.在最优反应条件下反应结束后通过简单过滤将酒石酸溶液回收利用.回收后的酒石酸溶液循环使用4次,收率依次为83%、83%、81%、78%.

2.4 可能反应机理的推测

依据文献[12,19]和本文的实验结果,以苯甲醛和2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮的反应为例,探讨了可能的反应机理.其反应过程如Scheme 2所示.TAAS的羧羟基与2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮形成氢键,增强了2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮的互变异构体(**4**)亚甲基碳的亲核性.同时,TAAS的羧羟基与芳香醛的羰基形成氢键,降低了羰基碳的电子云密度,使醛羰基碳更容易受亲核试剂进攻,2者发生Knoevenagel缩合反应得到中间体**6**.中间体**6**再与2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮的互变异构体**4**发生Michael加成反应得到目标化合物**3a**.



Scheme 2 化合物 3a 的形成机理

(7): 759-763.

3 结论

在 10% 酒石酸水溶液的催化作用下,通过不同醛与 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮发生 Knoevenagel 缩合和 Michael 加成反应,以 72% ~ 83% 的收率合成了 7 种 5,5-(苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物,并确定了较优的反应条件,这为 5,5-(苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物的合成提供了一条简便、高效、绿色的新方法。

4 参考文献

- [1] Khan K M, Maharvi G M, Khan T H, et al. Tetraketones: a new class of tyrosinase inhibitors [J]. Bioorganic Medicinal Chemistry, 2006, 14(2): 344-351.
- [2] Ali S, Maharvi G M, Riaz N, et al. Lipoxigenase inhibitory tetraketones: potential Remedial source for inflammation and asthma [J]. West Indian Medical Journal, 2009, 58(2): 92-98.
- [3] Marco B A, Manuel T A, Itzia P M, et al. 9-(2-Methylphenyl)-3,4,5,6,9,10-hexahydroanthene-1,8(2H,7H)-dione [J]. Journal of Chemical Crystallography, 1999, 29

- [4] Srividya N, Ramamurthy P, Shanmugasundaram P, et al. Synthesis, characterization, and electrochemistry of some acridine-1,8-dione dyes [J]. J Org Chem, 1996, 61(15): 5083-5089.
- [5] Shanmugasundaram P, Prabakar K J, Ramakrishnan V T. A new class of laser dyes from acridinedione derivatives [J]. Journal Heterocyclic Chemistry, 1993, 30(3): 1003-1007.
- [6] Lipson V V, Desenko S M, Borodina V V, et al. 2-Methylthio-4,5,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5- and -7-ones [J]. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005, 41(2): 216-220.
- [7] Lipson V V, Oriov V D, Desenko S M, et al. Reaction of arylidene derivatives of Meldrum's acid with 3-amino-1,2,4-triazole [J]. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1999, 35(5): 595-599.
- [8] Daryoush T, Levi J A W, Jerod M K. Knoevenagel condensation of aldehydes with Meldrum's acid in ionic liquids [J]. Synthetic Communications, 2009, 39: 2605-2613.
- [9] Giancarlo C, Aberto D, Gian M N, et al. The aldol reaction under high-intensity ultrasound: a novel approach to an old reaction [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2003, 2003: 4438-4444.
- [10] Yu Jianjun, Wang Limin, Liu Jinqian, et al. Synthesis of

- tetraketones in water and under catalyst-free conditions [J]. Green Chemistry 2010, 12: 216-219.
- [11] 周强,汪秋安,贾超华. 酒石酸水溶液提取柚皮果胶的工艺 [J]. 食品研究与开发 2010, 31(1): 26-28.
- [12] 范乃立,陈飞彪,许招会等. 酒石酸水溶液中绿色合成5-芳基亚甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮衍生物 [J]. 合成化学 2018, 26(7): 479-484.
- [13] Kodama T, Moquist P N, Schaus S E. Enantioselective boronate additions to *N*-acy quinoliniums catalyzed by tartaric acid [J]. Organic Letter 2011, 13(23): 6316-6319.
- [14] Lu Nan, Chen Dezhan, Zhang Guiqiu et al. Theoretical investigation on enantioselective Biginelli reaction catalyzed by natural tartaric acid [J]. International Journal of Quantum Chemistry 2011, 111(9): 2031-2038.
- [15] Khandarharad A U, Sarda S R, Gill C H et al. Synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones catalyzed by tartaric acid in aqueous media [J]. Research Journal of Chemistry Science 2015, 5(5): 27-32.
- [16] Aboonajmi J, Maghsoudlou M T, Hazeri N et al. Tartaric acid: a natural, green and highly efficient catalyst for the one-pot synthesis of functionalized piperidines [J]. Research on Chemical Intermediates 2015, 41: 8057-8065.
- [17] Nidhi G, Virendra K K. Tartaric acid-catalyzed synthesis of α -aminophosphonates under solvent-free conditions [J]. Synthetic Communications 2011, 41: 2800-2804.
- [18] 严楠,许招会,刘百强等. 碘催化合成2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮化合物的研究 [J]. 精细石油化工, 2010, 27(3): 45-47.
- [19] 林春花,袁建军,刘德永等. 生物介质葡萄糖酸水溶液中5,5-(苯基亚甲基)双(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮)衍生物的有效合成 [J]. 有机化学 2017, 37(6): 1560-1564.

The Green Synthesis of 5,5-(Phenylmethylene) bis(2,2-Dimethyl-1,3-Dioxane-4,6-Dione) Derivatives in Tartaric Acid Aqueous Solution

ZHOU Peng¹, XU Zhaohui^{2*}

(1. Energy and Environment Engineering Institute, Nanchang Institute of Technology, Nanchang Jiangxi 330044, China;

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang Jiangxi 330022, China)

Abstract: Seven products of 5,5-(phenylmethylene) bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione) derivatives with the yields of 72% ~ 83% are synthesized by tandem reaction with Knoevenagel condensation and Michael addition of aldehydes with 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione in tartaric acid aqueous solution (TAAS) at room temperature. Their structures are characterized by NMR and MS(ESI). The process for the synthesis of 5,5-(phenylmethylene) bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione) derivatives can provide a new method with the advantages of mild conditions, simple operation and environmental friendliness.

Key words: aldehydes; Knoevenagel reaction; tartaric acid aqueous solution; tandem reaction; 5,5-(phenylmethylene) bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione) derivatives

(责任编辑: 刘显亮)