

3,5-二氧代环己烷羧酸乙酯的合成方法改进

魏宝敏,周文明,杨新娟,何 勇

(西北农林科技大学 生命科学学院,陕西 杨凌 712100)

[摘 要] 以3,5-二羟基苯甲酸为原料,经Pd/C[$w(\text{Pd})=5\%$]催化转移加氢合成3,5-二氧代环己烷羧酸,然后酯化生成3-乙氧基-5-乙氧羰基-2-环己烯酮,最后水解得到3,5-二氧代环己烷羧酸乙酯。各产物通过¹HNMR和GC-MS得以确认。

[关键词] 3,5-二氧代环己烷羧酸;3,5-二氧代环己烷羧酸乙酯;3-乙氧基-5-乙氧羰基-2-环己烯酮;有机合成

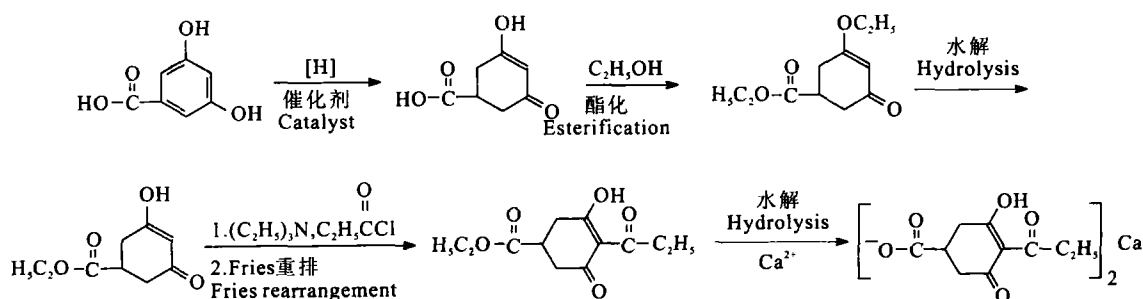
[中图分类号] O624.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2006)05-0144-03

调环酸(3,5-二氧代-4-丙酰基环己烷羧酸钙, Prohexadione-cacium)于1983年首先由日本组合化学工业公司合成,主要用于控制禾谷类作物,如小麦、大麦、水稻以及花生、花卉、草坪等的旺长。与目

前广泛应用的三唑类延缓剂相比,调环酸对轮作植物无残留毒性,对环境无污染,很有可能取代三唑类生长延缓剂,因此具有诱人的应用前景。调环酸合成的基本过程如下^[1]:



3,5-二氧代环己烷羧酸乙酯是合成调环酸的关键中间体,本文以3,5-二羟基苯甲酸为原料,经Pd/C[$w(\text{Pd})=5\%$]催化转移加氢合成3,5-二氧代环己烷羧酸,然后酯化生成3-乙氧基-5-乙氧羰基-2-环己烯酮,最后水解得到3,5-二氧代环己烷羧酸乙酯。该方法原料易得,反应条件温和,产品收率和纯度高,有利于工业化生产。现将该方法与合成结果介绍如下。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

试 剂 3,5-二羟基苯甲酸(江苏盐城华业医药化工有限公司),Pd/C[$w(\text{Pd})=5\%$](西安凯立化工有限公司),无水甲酸钠均为市售AR级试剂。

仪 器 Agilent-1100 HPLC, Agilent-6890 GC-MS, Bruker-300 核磁共振仪(溶剂DMSO), B-545Buchi 熔点仪(瑞士BUCHI,温度计未校正)。

1.2 3,5-二氧代环己烷羧酸的合成^[2-3]

在容积为1 L的四口反应瓶上安装冷凝管、温度计、搅拌器和导气管。先向四口瓶中加入500 mL水,以氮气吹扫,在通氮气条件下将水加热沸腾10 min,冷却至室温,加入92.4 g(0.6 mol)3,5-二羟基苯甲酸,118 g(1.7 mol)无水甲酸钠,搅拌溶解,然后加热至沸腾,在氮气保护下加入34 g Pd/C($w(\text{Pd})=5\%$,含水量为67.8%),同时停止通氮气。保温反应8 h(HPLC显示转化率为98.8%)。冷却过滤除去Pd/C,收集滤液,加浓盐酸酸化至pH=1~2,冷却后有白色固体析出,抽滤,滤饼用母液洗涤,最后烘干得白色固体66 g, m. p. 175~178 °C(文献

[收稿日期] 2005-11-09

[作者简介] 魏宝敏(1981-),男,陕西横山人,在读硕士,主要从事精细有机合成研究。

[通讯作者] 周文明(1966-),男,湖南桑植人,副教授,主要从事有机合成和天然产物化学研究。

[4]: m. p. 178. 0~178. 7 C), 收率 70%。¹HNMR (δ) 2. 46~2. 52(4H, m, 2×CH₂), 2. 96~3. 04(1H, m, CH), 5. 20(1H, s, CH = C), 11. 21(1H, s, COOH), 12. 44(1H, s, OH)。

1. 3 3-乙氧基-5-乙氧羰基-2-环己烯酮的合成^[4]

在装有分水 器、冷 凝 管、温 度 计、搅 拌 器 的 1 L 四 口 反 应 瓶 中, 依 次 加 入 31. 2 g(0. 2 mol) 3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸, 80 mL 无 水 乙 醇, 410 mL 苯 和 1 g 对 甲 苯 磺 酸。加 完 后 加 热 回 流 36 h, 然 后 于 旋 转 蒸 发 仪 上 浓 缩 至 160 mL。

浓 缩 液 依 次 用 稀 NaHCO₃ 溶 液 和 饱 和 NaCl 溶 液 洗 涤, 有 机 层 用 无 水 Na₂SO₄ 干 燥。蒸 去 有 机 层 后 减 压 蒸 馏, 收 集 165~170 C/0. 266 kPa(文 献[4]: b. p. 125~130 C/53. 2 Pa) 馏 份, 得 无 色 液 体 34 g, 收 率 为 80%。产 物 经 GC-MS 检 测, 相 对 分 子 质 量 为 212, MS(70 eV) m/z(%): 212(6. 3, M⁺), 167(11. 3, M⁺-OC₂H₅), 139(100, M⁺-COOC₂H₅)。

1. 4 3,5-二氧代环己烷羧酸乙酯的合成

在 装 有 冷 凝 管、温 度 计 和 搅 拌 器 的 500 mL 四 口 反 应 瓶 中, 依 次 加 入 3-乙 氧 基-5-乙 氧 羰 基-2-环 己 烯 酮 31. 8 g(0. 15 mol), 水 150 mL, 1 mol/L 盐 酸 75 mL, 室 温 搅 拌 10 h。反 应 结 束 后 加 入 NaCl 使 溶 液 饱 和, 然 后 用 CH₂Cl₂ 萃 取, 无 水 Na₂SO₄ 干 燥, 蒸 去 溶 剂 得 淡 黄 色 粘 稠 液, 冷 却 放 置 数 小 时 后 固 化 得 淡 黄 色 固 体 22 g。

经 HPLC 检 测, 该 淡 黄 色 固 体 的 含 量 为 92%, m. p. 74~77 C, 收 率 为 79%。经 GC-MS 检 测, 产 物 相 对 分 子 质 量 为 184, MS(70 eV) m/z(%): 184(31. 2, M⁺), 139(67. 5, M⁺+ -OC₂H₅), 111(100, M⁺-COOC₂H₅)。

1. 5 各产物分析条件

3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸 色 谱 柱: Zorbax XDB C8 150 mm×4. 6 mm, 5 μm; 紫 外 检 测 器, 波 长 254 nm; 流 速 1. 0 mL/min; 流 动 相: V(乙 腈): V(水)= 5: 95; 柱 温: 25 C。

3-乙 氧 基-5-乙 氧 羰 基-2-环 己 烯 酮 与 3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸 乙 酯 流 动 相: V(乙 腈): V(水)= 25: 75, 其 他 条 件 同 上。

2 结果与分析

2. 1 3,5-二氧代环己烷羧酸的合成

合 成 3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸 时, 首 先 以 HPLC 跟 踪 法 考 察 了 反 应 温 度 对 转 化 率 的 影 响, 其 结 果 见 表 1。

表 1 反应温度对转化率的影响

Table 1 Effect of reaction temperature on conversion

反应温度/C Temperature	转化率/% Conversion	反应温度/C Temperature	转化率/% Conversion
60	14. 3	90	92. 5
70	22. 4	98	98. 8
80	53. 6		

从 表 1 可 知, 随 反 应 温 度 的 升 高, 转 化 率 相 应 增 大, 当 反 应 温 度 升 高 到 98 C 后, 由 GC-MS 分 析 显 示, 除 原 料 和 目 的 产 物 之 外 无 其 他 明 显 的 杂 质 峰 出 现, 所 以 本 实 验 选 择 98 C 为 反 应 温 度。在 此 基 础 上, 又 以 HPLC 跟 踪 法 对 甲 酸 钠 和 催 化 剂 的 用 量 进 行 了 优 化, 最 后 得 出 3, 5-二 羟 基 苯 甲 酸 与 甲 酸 钠 的 物 质 的 量 之 比 是 1: 2. 9, 催 化 剂 的 用 量 是 3, 5-二 羟 基 苯 甲 酸 的 11. 8%, 反 应 时 间 为 8 h。

分 析 3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸 的 ¹HNMR 图 可 知, 其 在 偶 极 溶 剂 DMSO 中 以 烯 醇 式 结 构 存 在。主 要 原 因^[5] 如 下: (1) 环 状 化 合 物 有 利 于 烯 醇 式 的 形 成, 因 为 由 酮 式 转 化 为 烯 醇 式 时, 环 的 张 力 变 化 较 小; (2) 能 与 酮 羰 基 形 成 氢 键 的 溶 剂 将 使 烯 醇 的 含 量 降 低, 而 DMSO 不 能 与 酮 羰 基 形 成 氢 键。

2. 2 3,5-二氧代环己烷羧酸乙酯的合成

水 解 3-乙 氧 基-5-乙 氧 羰 基-2-环 己 烯 酮 制 备 3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸 乙 酯, 是 用 水 做 溶 剂 代 替 了 专 利 文 献[6]中 的 四 氢 呋 喃, 因 此 在 水 解 醚 键 的 同 时 有 一 部 分 酯 肯 定 会 被 水 解, 致 使 反 应 温 度、酸 的 用 量 及 反 应 时 间 对 产 物 的 产 率 产 生 较 大 的 影 响。一 般 情 况 下, 反 应 温 度 越 高, 酯 水 解 的 速 度 越 快。为 了 适 合 工 业 化 生 产, 本 实 验 选 定 在 室 温 下 进 行 反 应。在 此 基 础 上, 以 HPLC 跟 踪 法 对 酸 的 用 量 及 反 应 时 间 进 行 了 优 化, 最 后 发 现, 1 mol 3-乙 氧 基-5-乙 氧 羰 基-2-环 己 烯 酮 加 入 1 000 mL 水 和 500 mL 1 mol/L 盐 酸 反 应 10 h, 所 得 产 品 的 纯 度 较 文 献[7]提 高 10%, 而 收 率 和 文 献[7]相 同。通 过 对 产 品 进 行 GC-MS 分 析 可 知, 3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸 乙 酯 中 的 主 要 杂 质 是 3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸 和 3-乙 氧 基-5-乙 氧 羰 基-2-环 己 烯 酮。

3 讨 论

1, 3-二 羰 基 化 合 物 由 于 其 分 子 中 亚 甲 基 的 活 泼 性 而 使 其 成 为 有 机 合 成 的 重 要 中 间 体。虽 然 有 关 于 3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸 乙 酯 合 成 的 报 道^[7], 但 文 献[7]中 报 道 其 不 能 结 晶。本 研 究 对 由 文 献[7]方 法 得 到 的 产 品 进 行 了 GC-MS 分 析, 结 果 显 示 3, 5-二 氧 代 环 己 烷 羧 酸 的 含 量 高 达 18%, 因 而 不 能 结 晶 的 原

因是产物中杂质含量过高。本文通过对 3-乙氧基-5-度较高的 3,5-二氧代环己烷羧酸乙酯。乙氧羰基-2-环己烯酮水解条件的优化,最后得到纯

[参考文献]

- [1] 刘长令. 世界农药大全·除草剂卷[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 364.
- [2] 郑纯智, 张继炎, 王日杰. 3,5-二羟基苯甲酸加氢转移制备 3,5-二氧代环己烷羧酸[J]. 精细化工, 2004, 21(4): 313-317.
- [3] 郑纯智, 张继炎, 王日杰. 3,5-二羟基苯甲酸转移加氢动力学[J]. 化学反应工程与工艺, 2005, 21(1): 1-5.
- [4] Eugene E T, George T H. The synthesis of tropone and tropolone via a norcarenone→cycloheptadienone rearrangement[J]. Journal of the American Chemistry Society, 1956, 78: 4405-4412.
- [5] 杨晓亮, 王明安, 梁晓梅, 等. α -羰基环十二酮的酮-烯醇互变异构中的构象效应[J]. 有机化学, 2003, 25(10): 1279-1282.
- [6] Sugiyama Hiroshi, Torio Kazuo. New 3,5-cyclohexanedione-1-carboxylic acid ester; Japan, 5058996[P]. 1993-03-09 [2005-10-02]. [Http://ep.especanet.com](http://ep.especanet.com).
- [7] Kuehne M E, Lambert B F. The reduction of aromatic acids and amides by sodium in liquid ammonia[J]. Journal of the American Chemistry Society, 1958, 81: 4278-4287.

Synthesis method improvement of 3,5-Diketo-1-carbethoxycyclohexane

WEI Bao-min, ZHOU Wen-ming, YANG Xin-juan, He Yong

(College of Life Science, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: 3,5-Dioxocyclohexanecarboxylic acid was prepared from 3,5-dihydroxybenzoic acid through transfer hydrogenation with 5% Pd/C as catalyst. 3,5-diketo-1-carbethoxycyclohexane has been prepared through hydrolysis of 3-ethoxy-5-carboethoxy-2-cyclohexenone which was synthesized from 3,5-dioxocyclohexanecarboxylic. The structures were confirmed by ^1H NMR and GC-MS.

Key words: 3,5-dioxocyclohexanecarboxylic; 3,5-diketo-1-carbethoxycyclohexane; 3-ethoxy-5-carboethoxy-2-cyclohexenone; organic synthesis