

# 1,1-环丙二甲醇的合成

邱 飞

(华侨大学分子药物学研究所分子药物教育部工程研究中心, 福建 泉州 362021)

**摘要:**以丙二酸二乙酯为原料,经 C-烃化、还原 2 步得到 1,1-环丙二甲醇,其中在 C-烃化反应中,用聚乙二醇(PEG)400 作为相转移催化剂催化,碳酸钾作用下,与 1,2-二氯乙烷反应得到 1,1-环丙烷二甲酸二乙酯;在还原反应中,用硼氢化钾还原,在三氯化铝催化下将 1,1-环丙烷二甲酸二乙酯还原得到 1,1-环丙二甲醇,2 步反应总收率 50% ~ 55%。

**关键词:**1,1-环丙二甲醇;聚乙二醇 400;硼氢化钾;三氯化铝

中图分类号:TQ233.1

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2009)10-0041-03

## Synthesis of 1,1-cyclopropanedimethanol

QIU Fei

(Molecular Medicine Engineering Research Center of the Ministry of Education, Institute of Molecular Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China)

**Abstract:** 1,1-Cyclopropanedicarboxylic acid diethyl ester is prepared from diethyl malonate by C-hydrocarbylation with 1,2-dichloroethane and potassium carbonate, and PEG 400 is used as a phase transfer catalyst. Then the prepared ester is used to synthesize 1,1-cyclopropanedimethanol through reduction with potassium borohydride and aluminium trichloride. The total yield of two-step reaction can be 50% - 55%.

**Key words:** 1,1-cyclopropanedimethanol; PEG400; potassium borohydride; aluminium trichloride

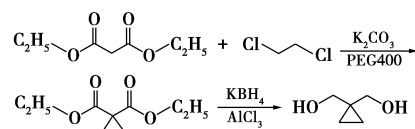
孟鲁司特钠(Montelukast sodium)由美国 Merck 公司开发,为选择性白三烯 D4 受体拮抗剂类抗哮喘药<sup>[1]</sup>。1,1-环丙二甲醇是制备孟鲁司特钠的一个关键中间体,文献报道一般由丙二酸二甲(或乙)酯与 1,2-二溴(或氯)乙烷进行 C-烃化反应得到 1,1-环丙烷二甲酸二甲(或乙)酯,再经还原得到 1,1-环丙二甲醇<sup>[2-7]</sup>。其中在进行 C-烃化反应时,通常使用季铵盐类相转移催化剂,如四丁基溴化铵(TBAB)、苄基三乙基溴化铵(TEBA)等<sup>[2-4]</sup>,这类催化剂价格比较高、化学稳定性较差,且有一定的毒性;在酯的还原中,报道较多的还原剂是氢化铝锂(LAH)<sup>[5-6]</sup>,而 LAH 价格昂贵,性质比较活泼,不适合生产上使用;也有报道用硼氢化钠(NaBH<sub>4</sub>)作还原剂,但收率很低,只有 30.8%<sup>[7]</sup>。笔者以丙二酸二乙酯为原料,用廉价无毒的 PEG 400 作为相转移催化剂进行催化,与 1,2-二氯乙烷反应得到 1,1-环丙烷二甲酸二乙酯;再用价格低廉的硼氢化钾(KBH<sub>4</sub>)代替 LAH 和 NaBH<sub>4</sub> 进行还原反应,在三氯化铝的催化下,成功将 1,1-环丙烷二甲酸二乙酯还原

得到 1,1-环丙二甲醇,两步反应总收率 50% ~ 55%。该工艺反应条件温和、操作简便、原料和溶剂及催化剂易得、成本低、收率高,适于工业化生产。

## 1 实验部分

### 1.1 合成步骤

1,1-环丙二甲醇的合成路线如下:



### 1.2 试剂与仪器

丙二酸二乙酯、1,2-二氯乙烷、甲苯、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、乙酸乙酯、无水碳酸钾、硼氢化钾,分析纯;三氯化铝,工业品;PEG 400,化学纯。AVANCE AV-300 型核磁共振仪,瑞士 Bruker 公司;日本岛津 GC-14A 气相色谱仪。

### 1.3 1,1-环丙烷二甲酸二乙酯的合成

将丙二酸二乙酯 150 mL(1 mol)、1,2-二氯乙烷 160 mL(2 mol)、PEG 400 10 g、甲苯 600 mL 投入 2 L

收稿日期:2009-07-20

基金项目:福建省自然科学基金资助项目(2009J05029);华侨大学科研基金资助项目(08BS412)

作者简介:邱飞(1978-),男,博士,助理研究员,主要从事药物合成及新药研究与开发,0595-22691632, qiufei@hqu.edu.cn。

三颈瓶中,机械搅拌下加入无水碳酸钾 280 g (2 mol)。加完,回流反应,通过分水器分出生成的水。GC 监控反应,原料基本消失后结束反应。降温,过滤,滤饼用少许甲苯洗涤,合并滤液,常压蒸馏出甲苯,得到粗品,达到理论产率。无需纯化可直接进行下步反应。

#### 1.4 1,1-环丙二甲醇的合成

将上步得到的粗品、四氢呋喃/乙二醇二甲醚(体积比 1:4) 350 mL 投入三颈瓶中,搅拌下分批加入硼氢化钾 67 g (1.25 mol)。冷却到 5℃ 左右,滴加预先配制好的三氯化铝 55.5 g (0.417 mol) 的四氢呋喃-乙二醇二甲醚(体积比 1:4) 150 mL 溶液。加完,回流反应,GC 监控,原料基本消失后,将反应液温度降到 0℃,加入水。搅拌 12 h 后过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。合并滤液,分层,常压蒸馏出四氢呋喃、乙酸乙酯和乙二醇二甲醚等溶剂,然后进行减压蒸馏,得到 51 ~ 56 g 无色或淡黄色液体(1,1-环丙二甲醇),GC 含量 95% 以上(面积归一化法),产率 50% ~ 55%,沸点(20 mmHg, 约 2 660 Pa 下) 132 ~ 136℃,文献值<sup>[8]</sup>(5 mmHg, 约 665 Pa 下) 沸点 95 ~ 98℃。核磁共振氢谱(CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 0.48 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.56 (d,  $J$  = 6 Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-O), 3.91 (t,  $J$  = 6 Hz, 2H, -OH)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 C-烃化反应的条件

将活性亚甲基化合物进行 C-烃化,一般常用的碱是强碱如醇钠。文献[9]报道在乙醇钠乙醇溶液中反应,收率 40%,但乙醇钠碱性太强,且价格高,反应收率又低。文献[10]报道并经笔者验证,采用 50% 氢氧化钠溶液进行反应,结果同时发生了水解反应,没能得到酯。研究比较多的是用无水碳酸钾作为碱进行反应。在不使用相转移催化剂的情况下,二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中,145℃ 高温下反应,收率只有 57%<sup>[8]</sup>;使用相转移催化剂,如 TBAB 或 TEBA 时,收率最高能达到 97%<sup>[4]</sup>,但这类催化剂价格比较高,化学稳定性差且有一定的毒性,而且碳酸钾的用量很大,往往要过量 1 ~ 4 倍,生产上不经济,产生大量废弃物。文献[11]报道使用聚乙二醇(酯)和季铵盐混合催化剂,能减少碳酸钾的用量,从 2 ~ 5 倍较少到 1.0 ~ 1.4 倍(与丙二酸二乙酯的量相比)。经过比较笔者选用与 K<sup>+</sup> 离子配合最好、催化效果比较好的 PEG 400 作为相转移催化剂<sup>[12-13]</sup>。反应中会生成水,而过多的水会引起产物部分水解,

需要不断把反应生成的水带出反应体系。文献报道溶剂有 1,2-二氯乙烷、甲苯、苯、DMF 和 DMSO 等,前 3 个溶剂能与水形成共沸物,从而把水从反应体系中带出,但是苯有致癌性,1,2-二氯乙烷沸点较低,不易冷凝,因此选择在甲苯溶剂中进行。

根据以上的情况,笔者以丙二酸二乙酯为原料,用 PEG 400 作为相转移催化剂进行催化,在无水碳酸钾作用下,甲苯溶剂中与 1,2-二氯乙烷进行 C-烃化反应得到 1,1-环丙烷二甲酸二乙酯,参照文献[4,11-13],对反应条件进行了初步优化,原料配比  $n(\text{丙二酸二乙酯}):n(1,2\text{-二氯乙烷}):n(\text{无水碳酸钾}) = 1:2:(2 \sim 3)$ ,  $m(\text{丙二酸二乙酯}):m(\text{PEG 400}) = 1:(0.05 \sim 0.1)$ ,回流温度下反应,共沸除去反应生成的水,原料丙二酸二乙酯绝大部分转化成 1,1-环丙烷二甲酸二乙酯,副产物很少,粗品达到理论收率。而在后处理时通常是加入水将无机盐溶解,这样会产生大量废水,笔者参照文献[11]的方法,不加水溶解无机盐,而是直接把固体过滤除去,避免了产生大量废水,滤饼还可以考虑回收;此外,经过研究比较,滤液在常压蒸馏出去溶剂甲苯后,粗品可以直接进行下一步还原反应,不影响还原反应的进行,省去一步减压蒸馏单元操作,缩短了反应时间,同时减少了蒸馏过程中的产品损失。

### 2.2 酯还原方法的选择

文献[5-6]报道氢化铝锂作还原剂,四氢呋喃作溶剂,收率最高达到 88%,但氢化铝锂用量比较大,通常是酯的 1 ~ 2 倍(摩尔比),且氢化铝锂价格昂贵,性质比较活泼,易燃,要求无水操作,不适合在实际生产中使用;硼氢化钠(NaBH<sub>4</sub>)作还原剂,在异丙醇-甲醇体系中进行还原,NaBH<sub>4</sub> 过量 2.12 倍,但收率只有 30.8%<sup>[7]</sup>。根据文献[14],用硼氢化钠还原酯,可以用路易斯酸,比如三氯化铝、氯化锌、四氯化钛等催化,得到醇。笔者首先用硼氢化钠在三氯化铝的催化下实现了还原,但成本还是偏高。考虑到硼氢化钾(KBH<sub>4</sub>)还原性质上与硼氢化钠相当,但价格低廉,性质稳定,因此主要采用硼氢化钾进行还原工艺研究。

根据文献[14]中报道,75℃ 反应温度下硼氢化钠-三氯化铝还原体系中底物与还原剂的摩尔比为  $n(\text{酯}):n(\text{硼氢化钠}):n(\text{三氯化铝}) = 1.6:1:0.33$ 。本文参照这个比例进行反应,  $n(\text{二酯}):n(\text{硼氢化钾}):n(\text{三氯化铝}) = 0.8:1:0.33$ 。参照文献,比较了在以下几种溶剂:四氢呋喃、二甘醇二甲醚、乙二醇二甲醚、四氢呋喃-二甘醇二甲醚(体积比 1:4)混合

溶剂、四氢呋喃-乙二醇二甲醚(体积比 1:4)混合溶剂中还原的情况,在混合溶剂中还原进行得比较顺利,因为二甘醇二甲醚的沸点比较高,所以选择了四氢呋喃-乙二醇二甲醚(体积比 1:4)溶剂体系进行还原。考察了反应温度的影响,室温长时间(72 h 以上)反应不完全,且副产物增多,随着反应温度的提高,反应速率逐渐加快,回流温度时反应进行得比较顺利,30 h 内反应结束(GC 监控)。继续增加硼氢化钾和三氯化铝的用量,反应收率反而有所下降。在后处理时,加入水进行处理以后,滤去固体,然后在常压蒸出四氢呋喃-乙二醇二甲醚等溶剂后,有大量固体析出,直接减压蒸馏产品损失很大,此时加入乙酸乙酯溶解产品,滤掉固体,能除去绝大部分的无机盐,再进行蒸馏。两步反应收率 50% ~ 55% (以丙二酸二乙酯计)。

### 3 结语

以丙二酸二乙酯为原料,用廉价、无毒、易生物降解的 PEG 400 代替季铵盐作为相转移催化剂进行催化,与 1,2-二氯乙烷进行 C-烃化反应得到 1,1-环丙烷二甲酸二乙酯,粗品达到理论收率;然后在三氯化铝的催化下,用廉价的硼氢化钾成功将酯还原得到 1,1-环丙二甲醇,初步优化了反应条件,2 步反应总收率 50% ~ 55%。该工艺反应条件温和,操作简便,原料、溶剂及催化剂易得,成本低,收率高,适于工业化生产。

### 参考文献

- [1] 武玉清,张洪泉.白三烯受体拮抗剂孟鲁司特的研究进展[J].国外医学:药学分册,2003,30(5):284-287.

- [2] Heiszman J, Bitter I, Harsányi K, *et al.* A facile synthesis of dialkyl cyclopropane-1,1-dicarboxylates and alkyl 1-cyanocyclopropanecarboxylates by phase-transfer alkylation[J]. *Synthesis*, 1987(8):738-739.
- [3] Ojima F, Osa T, Perkin-markovnikov type reaction initiated with electro-generated superoxide ion [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1989, 62(10):3187-3194.
- [4] Degussa A G. Process for the preparation of 1,1-cyclopropanedicarboxylic diesters:JP,06234705[P]. 2000-12-19.
- [5] House H O, Lord R C, Rao H S. The synthesis of spiroentane-d8[J]. *J Org Chem*, 1956, 21:1487-1491.
- [6] Itoh O, Kohmura Y, Ichikawa Y, *et al.* The chemistry of 1,3-glycol derivatives. III. The preparation of 1,1-bis(1-hydroxyalkyl) cyclopropanes and their halogenation[J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1980, 53(1):146-153.
- [7] Dr. Reddy's Laboratories, Ltd. Preparation of montelukast and its salts: WO, 2008058118[P]. 2008-05-15.
- [8] Wright M E, Allred G D, Wardle R B, *et al.* Polymers containing ring-strain energy: I. New monomers and polymers based on cyclopropane, norbornadiene, and quadricyclane[J]. *J Org Chem*, 1993, 58:4122-4126.
- [9] Dox A W, Yoder L. Spiro-pyrimidines: III. Condensation of cyclopropane-1,1-dicarboxylic ester with ureas[P]. *J Am Chem Soc*, 1921, 43:2097-2101.
- [10] Singh R K, Danishefsky S. Preparation of activated cyclopropanes by phase transfer alkylation[J]. *J Org Chem*, 1975, 40:2969-2970.
- [11] Harthun A, Neumann M, Theis C. Process for the preparation of 1,1-cyclopropanedicarboxylic diesters: US, 2001007040[P]. 2001-07-05.
- [12] 田建文, 张小林, 梁志鸿, 等. 运用 PEG 相转移催化剂合成  $\beta$  受体阻滞剂 Metoprolol 酒石酸盐[J]. 南昌大学学报:工科版, 2006, 28(1):8-11.
- [13] 朱惠琴, 周建峰, 肖鸿卿. 聚乙二醇相转移催化合成  $\beta$ -萘乙醚[J]. 化学世界, 2007, 48(3):155-156.
- [14] Browx H C, Rao B C S. A new powerful reducing agent-sodium borohydride in the presence of aluminum chloride and other polyvalent metal halides[J]. *J Am Chem Soc*, 1956, 78:2582-2588. ■

## 2009年 JEC 亚洲复合材料展表明亚洲复合材料有巨大增长

全球复合材料业众多知名厂商及 40 多名国家演讲嘉宾在 2009 年 10 月 14 日齐聚新加坡第二届国际复合材料展,展示他们的尖端和创新技术。第二届 JEC 亚洲复合材料展的主题为:“生产流程的自动化”,该展会将在新加坡达城国际展览中心举行,届时包括一场经济会议和一场技术会议在内的四场新用户论坛将同期举行。

JEC 公司总裁兼首席执行官 Frédérique Mutel 说:“亚洲经济的快速增长促进了这一地区复合材料市场的发展。2000 年,亚洲市场占全球复合材料产品市场的 25%,至 2008 年,该百分比上升到了 42%(在总量为 820 万 t 中有 260 万 t 为亚洲产品,价值 180 亿欧元/260 亿美元/360 亿新加坡元),由于在未来 5 年内,亚洲的复合材料产品极可能达到 500 万 t,所以至 2015 年时,亚洲复合材料产品将翻一倍,所占

比例很可能达到 50%。

自 2002 年以来,亚洲经历了很高的增长率,每年大约为 8%。尽管目前全世界都受到了金融危机的影响,对亚洲也带来了冲击,但从长期上看,亚洲的复合材料市场还是充满了机会。有 4 个主要行业正在推动其增长:建筑、汽车、航空和风电。JEC 投入了大量资源来提供关于亚洲的宝贵信息,并向亚洲的市场(35 亿居民)提供高附加值的贸易展示会。复合材料由于其独特的属性,比如重量轻、强度高、可回收性好、抗腐蚀能力强(因此维护成本低,甚至是零成本)的特性,加上在材料的设计、成形和选择上的灵活性,使得复合材料能够产生快速解决方案,特别是对那些新式陆、海、空运输工具基础结构的制造者及设计者们来说,尤其如此。”(于森)