

蒎酮酰芳胺衍生物的合成

尹延柏¹, 宋湛谦¹, 王宗德², 蔡照胜¹

(1. 中国林业科学研究院林产化学工业研究所, 江苏南京 210042; 2. 国家林业局林产化学工程重点开放性实验室, 江苏南京 210042; 3. 江西农业大学林学院, 江西南昌 330045)

摘要:以 α -蒎烯为原料、高锰酸钾为氧化剂合成了 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)乙酸(即蒎酮酸)。蒎酮酸与氯化亚砷反应生成酰氯, 再与取代芳胺反应生成了 8 种可能具有生物活性的蒎酮酰芳胺衍生物, 探讨了反应条件, 并对产物进行了结构鉴定。

关键词: α -蒎烯; 蒎酮酸; 酰氯; 合成

中图分类号: O629

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2007)11-0037-03

Synthesis of *N*-aryl pinonamides

YIN Yan-bai¹, SONG Zhan-qian¹, WANG Zong-de², CAI Zhao-sheng¹

(1. Institute of Chemical Industry of Forest Products, CAF, Nanjing 210042, China;
2. Key and Open Laboratory of Forest Chemical Engineering, SFA, Nanjing 210042, China;
3. College of Forestry, Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China)

Abstract: 2-(3-Acetyl-2,2-dimethylcyclobutyl)acetic acid (pinonic acid) is synthesized using α -pinene as raw material and potassium permanganate as oxidant. Eight kinds of *N*-aryl pinonamides are prepared by the reaction of aryl amine with 2-(3-acetyl-2,2-dimethylcyclobutyl)acetyl chloride, which are prepared from pinonic acid and thionyl chloride. The preparation conditions are discussed and the structure of products are confirmed by IR and ¹H-NMR.

Key words: α -pinene; pinonic acid; amide; synthesis

天然产物一直是药物和药物先导化合物的重要来源^[1],天然产物特有的化学结构复杂性和生物活性多样性,奠定了从天然产物中发现活性先导物进而研发创新药物的大的成功几率^[2]。全世界松节油的产量约为 27 万 t/a,我国约占 6 万 t/a,位居世界第二,仅次于美国^[3]。 α -蒎烯是松节油中的主要组分,在马尾松松节油中的含量一般为 80% 以上,在湿地松中含量一般为 60% 以上^[4]。 α -蒎烯除在香料合成中有广泛应用外,还可以合成具有生理活性的物质,如农药增效剂、性信息素、保幼激素类似物、抗菌剂等^[5-11]。酰胺类化合物具有较好的生物活性,可作为杀虫剂、除草剂、杀菌剂、植物生长调节剂等。笔者尝试以 α -蒎烯为原料,经氧化生成蒎酮酸,再通过其与氯化亚砷反应生成的蒎酮酰氯与取代芳胺反应,合成具有潜在生物活性的蒎酮酰芳胺类物质。

1 实验部分

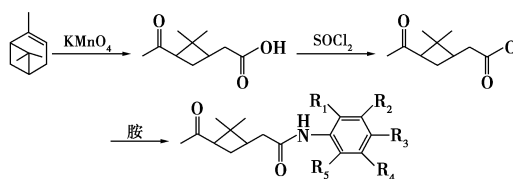
1.1 主要仪器及试剂

α -蒎烯为工业品,其他试剂均为国产分析纯。

XT-5 显微熔点测定仪(温度未经校正)、BRUKER VECTOR 22 傅里叶变换红外光谱仪、Bruker AV-500 核磁共振光谱仪。

1.2 合成路线

以高锰酸钾为氧化剂将 α -蒎烯氧化为蒎酮酸,所得蒎酮酸与氯化亚砷反应生成蒎酮酰氯,再与相应的取代苯胺发生反应生成蒎酮酰芳胺。合成路线如下:



- a: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = H, R₄ = H, R₅ = H
b: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = H, R₄ = H, R₅ = H
c: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = H, R₅ = H
d: R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = H, R₅ = H
e: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = F, R₄ = H, R₅ = H
f: R₁ = F, R₂ = H, R₃ = H, R₄ = H, R₅ = F
g: R₁ = H, R₂ = F, R₃ = H, R₄ = F, R₅ = H
h: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CF₃, R₄ = H, R₅ = H

收稿日期: 2007-08-01

基金项目: 国家科技支撑计划课题(2006BAD06B10)

作者简介: 尹延柏(1982-),男,博士生;宋湛谦(1942-),男,教授,博士生导师,中国工程院院士,主要从事精细有机合成和生物质资源化等方面的研究,通讯联系人,025-85482468, zqsong@public1.ppt.js.cn。

蒽醌酸的合成:在 500 mL 三口瓶中加入 30.0 g α -蒽烯(0.22 mol)、15.5 g 硫酸铵(0.12 mol)、400 mL 水。于 4 h 内分批加入 82.0 g 高锰酸钾(0.52 mol),加入过程中控制反应温度在 10℃ 以下。加料完毕后继续反应至紫红色消失。反应完毕,过滤,滤饼水洗(40 mL \times 3)。滤液用氯仿萃取中性物后,酸化静置,析出固体。过滤,滤饼水洗(15 mL \times 3)后干燥得 20.3 g 无色固体,收率 50%。

蒽醌酰氯的合成:在装有回流冷凝管、温度计和干燥管的 100 mL 三口瓶中加入 5.0 g 蒽醌酸(0.027 mol)和 40 mL 二氯甲烷,搅拌至固体全溶,加入 4.2 mL 氯化亚砷(0.058 mol),加热回流 8 h 后减压蒸出溶剂和过量的氯化亚砷,即得蒽醌酰氯。

蒽醌酰胺的合成:于 100 mL 三口瓶中加入 0.032 mol 芳胺、40 mL 二氯甲烷和 9 mL 三乙胺。于 3 h 内滴加蒽醌酰氯,滴加完毕室温搅拌 24 h。反应完毕,碱洗、酸洗后水洗至中性,有机相减压脱除溶剂,残余物用乙醇重结晶后得蒽醌酰胺。

2 结果与讨论

2.1 蒽醌酸的合成

到目前为止已有较多的文献对以高锰酸钾为氧化剂制备蒽醌酸进行了报道^[11-14],涉及的方法主要有 2 种:常规氧化法和相转移催化法。笔者分别以四丁基溴化胺和聚乙二醇 200 为相转移催化剂对蒽醌酸的制备进行了研究,发现聚乙二醇 200 的效果优于四丁基溴化胺,但使用该 2 种相转移催化剂时产品的收率都不高,仅有 30% 左右;反应体系的 pH 对产品的收率影响很大:pH 调节剂,如浓硫酸、乙酸或氢氧化钠的加入会使产品的收率大大降低,因此在该氧化反应过程中不宜使用 pH 调节剂;分别以苯和二氯甲烷为反应溶剂对氧化反应进行了探索,发现溶剂的使用对产品收率的影响不大,因此在该反应中直接使用水,而不是使用水与有机溶剂的混合溶液作反应介质。

而参考文献[15]中的实验方法,在反应体系中使用硫酸铵能使产品收率大为提高,可达到 50%。

2.2 蒽醌酰胺的表征

2.2.1 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)-N-苯基-乙酰胺(a)

产品为淡黄色粉末状固体,收率为 70.6% (按蒽醌酸计,下同),熔点 113.9 ~ 115.2℃。红外光谱(IR, KBr), ν/cm^{-1} : 3 346, 3 058, 2 960, 2 919, 2 868, 1 705, 1 680, 1 600, 1 546, 759, 692; 核磁共振氢谱

(¹H-NMR, CDCl₃), δ : 7.49(s, 1H, NH), 7.48(s, 2H, 苯环氢), 7.29(q, 2H, 苯环氢), 7.09(t, 1H, 苯环氢), 2.92(t, 1H, CH), 2.51, 2.05(m, 2H, CH₂), 2.38, 1.99(m, 2H, CH₂), 2.29(q, 1H, CH), 2.02(s, 3H, CH₃), 1.36(s, 3H, CH₃), 0.90(s, 3H, CH₃)。

2.2.2 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)-N-(3-甲基苯基)-乙酰胺(b)

产品为淡黄色片状固体,收率为 33.7%,熔点 93.6 ~ 95.1℃。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 259, 3 202, 3 079, 2 950, 2 863, 1 700, 1 659, 1 613, 1 453, 1 366, 1 181, 882, 785, 744, 697, 450; ¹H-NMR (CDCl₃), δ : 7.51(s, 1H, NH), 7.36(s, 1H, 苯环氢), 7.25(d, 1H, 苯环氢), 7.17(t, 1H, 苯环氢), 6.90(d, 1H, 苯环氢), 2.92(t, 1H, CH), 2.49, 2.01(m, 2H, CH₂), 2.37, 1.95(m, 2H, CH₂), 2.30(s, 3H, CH₃), 2.27(t, 1H, CH), 2.05(s, 3H, CH₃), 1.36(s, 3H, CH₃), 0.90(s, 3H, CH₃)。

2.2.3 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)-N-对甲苯基-乙酰胺(c)

产品为淡黄色针状固体,收率为 36.4%,熔点 120.9 ~ 121.9℃。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 367, 3 197, 2 955, 2 914, 2 868, 1 690, 1 603, 1 531, 1 453, 1 366, 1 186, 821, 687, 512; ¹H-NMR (CDCl₃), δ : 7.65((s, 1H, NH), 7.35(d, 2H, 苯环氢), 7.08(d, 2H, 苯环氢), 2.91(t, 1H, CH), 2.50, 2.04(m, 2H, CH₂), 2.36, 1.95(m, 2H, CH₂), 2.29(s, 3H, CH₃), 2.26(t, 1H, CH), 2.04(s, 3H, CH₃), 1.34(s, 3H, CH₃), 0.89(s, 3H, CH₃)。

2.2.4 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)-N-(2,4-甲基苯基)-乙酰胺(d)

产品为淡黄色粉末状固体,收率为 78.2%,熔点 123.6 ~ 124.4℃。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 305, 3 022, 2 950, 2 863, 1 711, 1 654, 1 582, 1 459, 1 376, 1 181, 800, 728, 579; ¹H-NMR (CDCl₃), δ : 7.58(s, 1H, NH), 7.05(d, 1H, 苯环氢), 6.88(t, 2H, 苯环氢), 2.93(t, 1H, CH), 2.50, 2.08(m, 2H, CH₂), 2.42, 2.00(m, 2H, CH₂), 2.32(t, 1H, CH), 2.30(s, 3H, 苯环上的 CH₃), 2.20(s, 3H, 苯环上的 CH₃), 2.07(s, 3H, CH₃), 1.37(s, 3H, CH₃), 0.90(s, 3H, CH₃)。

2.2.5 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)-N-(4-氟苯基)-乙酰胺(e)

产品为淡黄色粉末状固体,收率为 52.8%,熔点 114.6 ~ 116.5℃。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 249, 3 151, 3 068, 2 960, 2 914, 2 873, 1 700, 1 654, 1 618, 1 546,

850, 790, 517; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7.51 (s, 1H, NH), 7.44 (t, 2H, 苯环氢), 6.98 (t, 2H, 苯环氢), 2.94 (t, 1H, CH), 2.50, 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.38, 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.28 (q, 1H, CH), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3)。

2.2.6 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)-N-(2,6-二氟苯基)-乙酰胺(f)

产品为淡黄色针状固体, 收率为 24.9%, 熔点 118.9 ~ 119.6 $^{\circ}\text{C}$ 。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 269, 3 202, 2 955, 2 878, 1 680, 1 618, 1 608, 1 478, 1 387, 1 021, 800, 708, 507; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7.24 (s, 1H, NH), 7.16 (t, 1H, 苯环氢), 6.89 (t, 2H, 苯环氢), 2.89 (t, 1H, CH), 2.49, 2.10 (m, 2H, CH_2), 2.42, 1.95 (m, 2H, CH_2), 2.37 (q, 1H, CH), 2.02 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 0.89 (s, 3H, CH_3)。

2.2.7 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)-N-(3,5-二氟苯基)-乙酰胺(g)

产品为淡黄色粉末状固体, 收率为 34.9%, 熔点 121.9 ~ 123.9 $^{\circ}\text{C}$ 。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 295, 2 950, 2 924, 2 868, 1 705, 1 664, 1 608, 1 597, 1 453, 1 376, 1 186, 800, 728, 564; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7.72 (d, 1H, NH), 7.09 (t, 1H, 苯环氢), 7.03 (s, 1H, 苯环氢), 6.75 (t, 1H, 苯环氢), 2.94 (t, 1H, CH), 2.50, 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.41, 1.97 (m, 2H, CH_2), 2.32 (q, 1H, CH), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 0.91 (s, 3H, CH_3)。

2.2.8 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)-N-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺(h)

产品为淡黄色片状固体, 收率为 69.8%, 熔点 129.8 ~ 131.5 $^{\circ}\text{C}$ 。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 357, 2 960, 2 868, 1 690, 1 618, 1 536, 1 464, 1 407, 1 330, 1 109, 846, 702, 605; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8.00 (s, 1H, NH), 7.64 (d, 2H, 苯环氢), 7.54 (d, 2H, 苯环氢), 2.96 (t, 1H, CH), 2.53, 2.04 (m, 2H, CH_2), 2.44, 1.96 (m, 2H,

CH_2), 2.34 (q, 1H, CH), 2.08 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3)。

参考文献

- [1] 王普善. 重新审视天然产物药物发现战略[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(8): 577 - 579.
- [2] 于德泉. 天然产物与创新药物研究开发[J]. 中国天然药物, 2005, 3(6): 321.
- [3] 王宗德, 宋湛谦. 松节油合成香料的研究现状(一)[J]. 精细与专用化学品, 2003(12): 3 - 5.
- [4] 王宗德, 余明泉, 肖转泉. 蒎酮酸及其四环类衍生物的合成与分析[J]. 江西农业大学学报, 2003, 25(5): 789 - 793.
- [5] 周永红, 王延, 宋湛谦. α -蒎烯合成农药增效剂的研究[J]. 林产化学与工业, 1998, 18(1): 1 - 11.
- [6] Dunkelblum E, Zada A, Gross S, et al. Sex pheromone and analogs of the citrus mealybug, *Planococcus citri*: Synthesis and biological activity [J]. IOBC wprs Bulletin, 2002, 25: 1 - 9.
- [7] Barton D H R, Fontana G. Radical chemistry based on (+)-cis-pinonic and (+)-cis-pinonic acid [J]. Synth Commun, 1996, 26(10): 1953 - 1968.
- [8] Wolk J L, Goldschmidt Z, Dunkelblum E. A short stereoselective synthesis of (+)-cis-planococyl acetate, sex pheromone of the citrus mealybug *Planococcus citri* (Riso) [J]. Synth, 1986, 4: 347 - 348.
- [9] Barton D H R, Ozbalik N, Schmitt M. Radical chemistry based on (+)-cis-pinonic acid [J]. Tetrahedron Lett, 1989, 30(25): 3263 - 3266.
- [10] Ribas I, Sueiras J, Pazos J M, et al. Juvenoids I. Synthesis of insect juvenile hormone III. Related compounds containing the gem dimethyl cyclobutane ring in the central part of the molecule [J]. Rev Agroquim Tecnol Aliment, 1980, 20(3): 347 - 359.
- [11] 金建忠, 夏卫华, 哈成勇. N, N-二乙基蒎酮酸酰胺合成的研究 [J]. 广州化学, 2002, 27(2): 11 - 16.
- [12] 高南, 于志钢, 黄庆荣. 相转移催化法合成 α -蒎酮酸 [J]. 上海科技大学学报, 1991, 14(3): 91 - 93.
- [13] 孙曙光. 蒎酮酸的相转移催化法 [J]. 林产化工通讯, 1992(1): 26 - 30.
- [14] 夏卫华, 哈成勇, 刘治猛. 一种合成蒎酮酸新方法的研究 [J]. 林产化学与工业, 2002, 22(3): 11 - 14.
- [15] 王定选, 宋湛谦, 高德华. 蒎酮酸的合成与在助焊剂中的应用 [J]. 林产化学与工业, 1981(4): 40 - 43. ■

空气产品公司收购在华合资专业化工企业全部股份

空气化工产品公司 2007 年 10 月 18 日宣布, 已收购常州空气化工产品山峰化工有限公司 (简称“空气产品山峰”) 的全部流通股。空气产品山峰是空气产品公司和中国领先的化工产品供应商——常州山峰化工有限公司建立的合资企业。空气产品山峰已成为空气产品公司在华的全资子公司, 从而强化空气产品公司对中国功能材料业务的投入。新公司的正式名称为空气化工产品 (常州) 有限公司。

同时, 在常州厂生产的三乙烯二胺 (TEDA) 将列入空气产品公司之全球品牌 (注册商标) Dabco[®] 催化剂下, 原有的“空气产品山峰 TEDA”商标将停止使用。

空气产品山峰于 2 年前建成, 生产工厂位于华东地区的江苏省常州市, 旨在通过在中国建立 TEDA 和其他配方

产品的生产工厂, 发展空气产品公司在华的 TEDA 业务, 满足聚氨酯泡沫市场的需求。中国聚氨酯泡沫市场年增长率达到 10% 以上, 随着中国成为全球制造中心, 该市场有望持续高速增长。

空气产品公司在过去的 2 年中, 已经在常州工厂投入领先的制造技术和加工技术, 并严格按照环境、健康和标准生产, 以提高生产能力和生产效率, 提供更优质的产品 and 增值解决方案, 满足客户需求。

TEDA 是非常重要的添加剂, 用于生产聚氨酯泡沫的催化反应。聚氨酯泡沫可用于自动座椅、家具、保温隔热材料、鞋材和建筑材料。(于亚楠)