

蒎酮酰胺衍生物的合成

尹延柏^{1,2}, 宋湛谦^{1,2}, 王宗德³, 蒋洪权^{1,2}

(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、水为反应溶剂、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), 蒎酮酸的收率为 50%。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 6 种蒎酮酰胺衍生物, 产品收率介于 40.4% ~ 69.9% 之间。

关键词:合成; α -蒎烯; 蒎酮酸; 酰胺

中图分类号: O629

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2008)08-0053-03

Synthesis of pinonamides

YIN Yan-bai^{1,2}, SONG Zhan-qian^{1,2}, WANG Zong-de³, JIANG Hong-quan^{1,2}

(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 materials, water as the reaction solvent and potassium permanganate as oxidant. The yield of pinonic acid can be up to 50%. Six kinds of *N*-aryl pinonamides are prepared through the reaction of aryl amine with 2-(3-acetyl-2,2-dimethylcyclobutyl) acetyl chloride which is prepared from pinonic acid and thionyl chloride. The yields of the amides are between 40.4% - 69.9%.

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

松节油是世界上产量最大、价格最便宜的精油产品,其主要组分是 α -蒎烯和 β -蒎烯,其中 α -蒎烯含量一般在 60% 以上。 α -蒎烯已被广泛应用于工业化生产中,氧化后可发生环的断裂,生成含四元环的产物蒎酮酸。由蒎酮酸可以合成出一系列具有生物活性的物质,如性信息素^[1-2]、保幼激素类似物^[3]、驱避剂^[4]、具有抗菌及抗肿瘤活性的氨基酸类物质^[5-7]等。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胺类物质,在以前的研究中^[8-10]报道了 8 种蒎酮酰胺的合成及其中 2 种酰胺的晶体结构。本文中笔者以蒎酮酸为原料合成其他 6 种蒎酮酰胺,并经 IR、MS 和 ¹H-NMR 对产品进行了结构鉴定。

1 实验部分

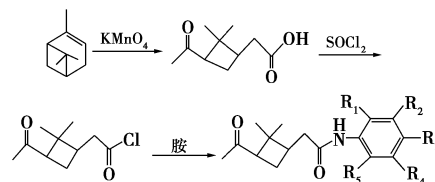
1.1 主要仪器及试剂

α -蒎烯为工业品,其余化学品均为国产分析

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;Agilent 6890N/5973N 气质联用仪;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胺。合成路线如下:



a: R₁ = CH₃ R₂ = H R₃ = H R₄ = H R₅ = H
b: R₁ = F R₂ = H R₃ = H R₄ = H R₅ = H
c: R₁ = Cl R₂ = H R₃ = H R₄ = H R₅ = H
d: R₁ = H R₂ = H R₃ = Cl R₄ = H R₅ = H
e: R₁ = Br R₂ = H R₃ = CH₃ R₄ = H R₅ = H
f: R₁ = H R₂ = H R₃ = NO₂ R₄ = H R₅ = H

收稿日期: 2008-05-11

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。

1.3 合成方法

1.3.1 蒾酮酸的合成

在 500 mL 三口瓶中加入 30.0 g α -蒾烯(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%。

1.3.2 蒾酮酰氯的合成

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 蒾酮酸(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,即得蒾酮酰氯。

1.3.3 蒾酮酰胺的合成

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 内滴加蒾酮酰氯,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蒾酮酰胺。

2 结果与讨论

2.1 蒾酮酸的合成

以高锰酸钾为氧化剂制备蒾酮酸的文献报道很多^[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 为相转移催化剂对蒾酮酸的制备进行了研究,实验发现使用聚乙二醇 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。

参考文献[14]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 蒾酮酰胺的合成

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

产品为淡黄色粉末状固体,收率为 69.8% (按蒾酮酸计,下同),熔点 104.1 ~ 105.6℃。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 442, 3 309, 2 950, 2 924, 2 867, 1 701, 1 652, 1 586, 1 536, 1 457, 1 372, 1 182, 752, 702。EI-MS, (m/z), %: 43(19), 69(8), 107(100), 134(23), 176(15), 202(16), 230(4), 273(21)。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 7.72(d, 1H, NH), 7.18(s, 1H, 苯环氢), 7.07(t, 1H, 苯环氢), 7.00(s, 1H, 苯环氢), 2.93(t, 1H, CH), 2.50, 2.02(m, 2H, CH₂), 2.41(q, 1H, CH), 2.31, 1.99(m, 2H, CH₂), 2.24(s, 3H, CH₃), 2.05(s, 3H, CH₃), 1.37(s, 3H, CH₃), 0.92(s, 3H, CH₃)。

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

产品为淡黄色粉末状固体,收率为 50.8%,熔点 93.1 ~ 94.7℃。IR(KBr), ν/cm^{-1} : 3 233, 3 182, 2 960, 2 919, 2 873, 1 700, 1 659, 1 618, 1 546, 1 459, 1 392, 1 272, 1 196, 1 109, 985, 752。EI-MS, (m/z), %: 28(64), 55(8), 83(14), 111(100), 138(12), 161(3), 180(18), 206(14), 234(4), 258(1), 277(8)。¹H-NMR(CDCl₃), δ : 8.27(t, 1H, NH), 7.31 ~ 7.09(m, 4H, 苯环氢), 2.93(q, 1H, CH), 2.50, 2.10(m, 2H, CH₂), 2.49, 2.00(m, 2H, CH₂), 2.34(q, 1H, CH), 2.05(s, 3H, CH₃), 1.37(s, 3H, CH₃), 0.92(s, 3H, CH₃)。

(上接第 52 页)

- [9] Sundback C A, Shyu J Y, Wang Y D, *et al.* Biocompatibility analysis of poly(glycerol sebacate) as a nerve guide material[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(27): 5454 - 5464.
- [10] Yang J, Webb A R, Ameer G A. Nobel citric acid-based biodegradable elastomers for tissue engineering[J]. *Adv Mater*, 2004, 16(6): 511 - 516.
- [11] Kang Y, Yang J, Khan S, *et al.* A new biodegradable polyester elastomer for cartilage tissue engineering[J]. *J Biomed Mater Res*, 2006, 77A(2): 331 - 339.
- [12] Yang J, Webb A R, Pickerill S J, *et al.* Synthesis and evaluation of poly(diols citrate) biodegradable elastomers[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(9): 1889 - 1898.

- [13] Liu Q Y, Tian M, Ding T, *et al.* Preparation and characterization of a biodegradable polyester elastomer with thermal processing abilities[J]. *J Appl Polym Sci*, 2005, 98: 2033 - 2041.
- [14] Liu Q Y, Tian M, Ding T, *et al.* Preparation and characterization of a thermoplastic poly(glycerol-sebacate) elastomer by two-step method[J]. *J Appl Polym Sci*, 2007, 103: 1412 - 1419.
- [15] Liu Q Y, Tian M, Shi R, *et al.* Structure and properties of thermoplastic poly(glycerol-sebacate) elastomers originating from prepolymers with different molecular weights[J]. *J Appl Polym Sci*, 2007, 104: 1131 - 1137.
- [16] Lei L J, Ding T, Shi R, *et al.* Synthesis, characterization and in vitro degradation of a novel degradable poly((1,2-propanediol-sebacate)-citrate) bioelastomer[J]. *Polym Degrad Stab*, 2007, 92: 389 - 396. ■

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

产品为淡黄色粉末状固体, 收率为 69.9%, 熔点 124.5 ~ 126.5 °C。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 346, 3 279, 2 955, 2 914, 2 868, 1 695, 1 649, 1 597, 1 536, 1 500, 1 464, 1 402, 1 330, 1 294, 1 191, 1 093, 841, 507。EI-MS, (m/z), %: 28(92), 43(23), 55(8), 69(13), 83(7), 96(7), 109(8), 127(100), 139(1), 154(8), 169(12), 182(1), 196(14), 222(12), 235(4), 250(4), 262(1), 293(19)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7.45 (s, 1H, NH), 7.43 (s, 2H, 苯环氢), 7.25 (m, 1H, 苯环氢), 2.94 (q, 1H, CH), 2.50, 2.00 (m, 2H, CH_2), 2.39, 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.28 (q, 1H, CH), 2.00 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3)。

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

产品为淡黄色粉末状固体, 收率为 56.4%, 熔点 128.9 ~ 130.8 °C。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 348, 3 276, 3 050, 2 954, 2 922, 2 870, 1 695, 1 654, 1 603, 1 534, 1 492, 1 461, 1 398, 1 368, 1 297, 1 244, 1 186, 1 087, 826, 5078。EI-MS, (m/z), %: 28(33), 69(13), 91(3), 109(8), 149(1), 169(13), 196(14), 222(12), 250(3), 274(1), 293(17)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 7.54 (s, 1H, NH), 7.45 (d, 2H, 苯环氢), 7.25 (d, 2H, 苯环氢), 2.94 (t, 1H, CH), 2.50, 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.39, 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.29 (q, 1H, CH), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3)。

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

产品为淡黄色针状固体, 收率为 52.5%, 熔点 111.5 ~ 113.5 °C。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 428, 3 299, 2 997, 2 957, 2 865, 1 701, 1 657, 1 605, 1 579, 1 524, 1 453, 1 374, 1 312, 1 226, 1 183, 1 087, 820, 673。EI-MS, (m/z), %: 28(16), 43(23), 69(10), 106(17), 125(8), 148(14), 185(100), 207(4), 227(11), 253(3), 272(29), 308(3), 351(13), 352(3)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8.10 (d, 1H, NH), 7.51 (s, 1H, 苯环氢), 7.34 (s, 1H, 苯环氢), 7.08 (d, 1H, 苯环氢), 2.92 (t, 1H, CH), 2.50, 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.45, 2.01 (m, 2H, CH_2), 2.33 (q, 1H, CH), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3), 0.92 (s, 3H, CH_3)。

2.2.6 2-(3-乙酰基-2,2-二甲基环丁基)-N-(4-硝基苯基)-乙酰胺(f)

产品为黄色粉末状固体, 收率为 40.4%, 熔点

175.4 ~ 176.5 °C。IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 341, 3 254, 2 955, 2 868, 1 695, 1 649, 1 587, 1 546, 1 515, 1 397, 1 340, 1 253, 1 160, 1 109, 862, 718, 600, 522。EI-MS, (m/z), %: 28(85), 43(76), 69(78), 83(58), 98(41), 124(31), 138(100), 162(32), 180(31), 206(38), 233(61), 247(11), 261(18), 287(3), 288(1)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8.30 (s, 1H, NH), 8.18 (d, 2H, 苯环氢), 7.72 (d, 2H, 苯环氢), 3.00 (t, 1H, CH), 2.54, 2.04 (m, 2H, CH_2), 2.49, 1.99 (m, 2H, CH_2), 2.40 (q, 1H, CH), 2.09 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 0.91 (s, 3H, CH_3)。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 王宗德, 陈金珠, 宋湛谦, 等. 四元环萜类化合物的合成及其驱蚊活性的初步研究 [J]. 江西农业大学学报, 2006, 28(3): 347-349.
- [5] Hergueta A R, López C, Fernández F, et al. Synthesis of two enantiomerically pure precursors of cyclobutane carbocyclic nucleosides [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14: 3773-3778.
- [6] Rouge P D, Moglioni A G, Moltrasio G Y, et al. Stereoselective synthesis of chiral precursors to cyclobutane carbocyclic nucleosides and oligopeptides [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14: 193-195.
- [7] Balo C, Caamaño O, Fernández F, et al. Synthesis of enantiopure cyclobutane amino acids and amino alcohols [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2005, 16: 2593-2597.
- [8] 尹延柏, 宋湛谦, 王宗德, 等. 蒾酮酰芳胺衍生物的合成 [J]. 现代化工, 2007, 27(11): 37-39.
- [9] Yin Yanbai, Han Chunrui, Song Zhanqian, et al. 2-((1S,3S)-3-acetyl-2,2-dimethylcyclobutyl)-N-(2,6-difluorophenyl)acetamide [J]. Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 2007, E63: o4048.
- [10] Yin Yanbai, Song Zhanqian, Wang Zongde, et al. 2-[(1S,3S)-3-acetyl-2,2-dimethylcyclobutyl]-N-(m-tolyl)-acetamide [J]. Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 2008, E64: o291.
- [11] 金建忠, 夏卫华, 哈成勇. N,N-二乙基蒾酮酸酰胺合成的研究 [J]. 广州化学, 2002, 27(2): 11-16.
- [12] 夏卫华, 哈成勇, 刘治猛. 一种合成蒾酮酸新方法的研究 [J]. 林产化学与工业, 2002, 22(3): 11-14.
- [13] 梁宏艳, 赵文浩, 陈海燕, 等. α -蒾烯合成蒾酮酰胺的研究 [J]. 化工技术与开发, 2007, 36(4): 1-3.
- [14] 王定选, 宋湛谦, 高德华. 蒾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. ■