

Paal-Knorr 缩合法合成 *N*-烷氧羰基-2,5-二甲基吡咯

张娟¹, 范晓东¹, 刘毅锋², 李华²

(1. 西北工业大学化工系, 陕西 西安 710072; 2. 西北大学应用化学研究所, 陕西 西安 710069)

摘要: 用对甲苯磺酸作催化剂、甲苯为溶剂, 使氨基甲酸酯和 2,5-己二酮进行 Paal-Knorr 缩合反应, 共沸脱水 6 h, 合成出了 5 种 *N*-烷氧羰基-2,5-二甲基吡咯, 产率为 76% ~ 89%。探讨了氨基甲酸酯和 2,5-己二酮进行 Paal-Knorr 缩合反应的机理, 研究了催化剂种类及用量、反应溶剂和氨基甲酸酯的结构对缩合反应产率的影响。

关键词: 氨基甲酸酯; 2,5-己二酮; Paal-Knorr 缩合; *N*-烷氧羰基-2,5-二甲基吡咯

中图分类号: TQ251.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2006)11-0047-03

Synthesis of *N*-carboalkoxy-2,5-dimethylpyrroles by the Paal-Knorr condensation of carbamate with diketone

ZHANG Juan¹, FAN Xiao-dong¹, LIU Yi-feng², LI Hua²

(1. Department of Chemical Engineering, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China;

2. Research Institute of Applied Chemistry, Northwest University, Xi'an 710069, China)

Abstract: Five *N*-carboalkoxy-2,5-dimethylpyrroles were synthesized by Paal-Knorr condensation from carbamate and 2,5-hexanedione in toluene at the reflux temperature for 6 h. The yields of the condensation reaction were 76% - 89%. The mechanism of Paal-Knorr reaction between a carbamate and 2,5-hexanedione to form a pyrrole was explored. The influences of category and dose of catalysts, solvents and the structure of carbamates on the yields of the condensation reaction were also studied.

Key words: carbamates; 2,5-hexanedione; Paal-Knorr condensation; *N*-carboalkoxy-2,5-dimethylpyrrole

吡咯衍生物是一类用途很广泛的杂环化合物, 许多化合物具有很好的生物活性, 用于消炎、抗癌、降胆固醇等^[1-3], 近年来发现某些 *N*-取代吡咯可干扰 gp41 六螺旋束的形成, 阻止艾滋病毒 HIV-1 病毒融合, 被用作 HIV-1 侵入抑制剂^[4]。*N*-烷氧羰基-2,5-二甲基吡咯具有抗紫外线性能^[5], 用其和丁炔二酸酯、马来酸酯、丙烯酸酯进行 Diels-Alder 反应得到一种低挥发性化合物, 用作聚丙烯的抗紫外线剂。文献报道吡咯衍生物的合成方法主要有 4 种: ①以 1,4-二-(二甲氨基)-1,3-丁二烯为起始原料^[6], 和胺在酸性催化剂存在下反应得到中间产物 2,5-二(二甲氨基)四氢吡咯, 然后加热脱去二甲胺后得到吡咯衍生物; ②用二溴代烯烃和胺反应^[7], 得到的中间产物经氧化后生成吡咯; ③ Clauson *N*-Kaa 缩合^[8-9], 采用 2,5-二甲氧基四氢吡喃作起始原料, 和胺在醋酸中反应得到吡咯; ④ Paal-Knorr 缩

合^[10-12], 使 2,5-己二酮或取代 2,5-己二酮和胺在催化剂存在下缩合反应得到吡咯。以往的方法都采用脂肪胺或芳香胺和二酮进行 Paal-Knorr 缩合, 笔者采用氨基甲酸酯和 2,5-己二酮进行缩合反应, 合成出了 5 种 *N*-烷氧羰基-2,5-二甲基吡咯, 该方法简单, 产率可达到 76% ~ 89%。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

2,5-己二酮, 化学纯, Merck 公司; 氨基甲酸乙酯, 化学纯, 上海化学试剂厂; 氨基甲酸苄酯、氨基甲酸丁酯、氨基甲酸癸酯、氨基甲酸十八酯均为自制; 苯甲酸、浓硫酸、对甲苯磺酸, 化学纯, 上海化学试剂公司; 三乙胺、乙二胺、六氢吡啶, 分析纯, 西安化学试剂三厂。

熔点用 XT-4 显微熔点测定仪测定, 温度计未

收稿日期: 2006-07-24

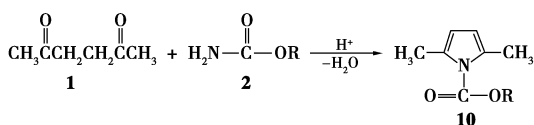
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20374040)

作者简介: 张娟(1965-), 女, 博士生, 副研究员, 主要研究方向为大分子药物合成研究, zjuannn@163.com; 范晓东(1955-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为高分子化学与物理。

校正;元素分析用德国艾乐曼公司 VarioEL III 分析仪测定。

1.2 合成方法

合成路线见图 1。



R = **10a**: C₂H₅; **10b**: C₄H₉; **10c**: CH₂Ph; **10d**: (CH₂)₉CH₃;
10e: (CH₂)₁₇CH₃

图 1 合成路线

在装有温度计、搅拌器、冷凝器和分水器的 250 mL 四口瓶中,加入 2,5-己二酮(**1**)22.8g(0.2 mol)、氨基甲酸酯(**2**)0.2 mol、对甲苯磺酸 0.69 g(0.004 mol)、甲苯 80 mL,搅拌、加热至回流,并控制热量,保持适当的回流速度,此时反应生成的水随甲苯共沸,并不断蒸出到分水器,反应 6 h 后,蒸出甲苯,改为减压蒸馏装置,收集目标产物馏分。所合成的化合物的产率以及元素分析结果如下:

10a(*N*-乙氧羰基-2,5-二甲基吡咯):无色液体,沸点 78℃/12 mmHg(1 mmHg = 133 Pa),产率 87.5%。元素分析(计算值)/%:C 64.65(64.67),H 7.81(7.78),N 8.35(8.38)。

10b(*N*-丁氧羰基-2,5-二甲基吡咯):浅黄色液体,沸点 106℃/12 mmHg,产率 89.7%。元素分析(计算值)/%:C 67.59(67.69),H 8.70(8.72),N 7.16(7.18)。

10c(*N*-苄氧羰基-2,5-二甲基吡咯):浅黄色液体,沸点 142℃/5 mmHg,产率 83.2%。元素分析(计算值)/%:C 73.32(73.36),H 6.53(6.55),N 6.14(6.11)。

10d(*N*-癸氧羰基-2,5-二甲基吡咯):浅黄色液体,沸点 174℃/20 mmHg,产率 80.1%。元素分析(计算值)/%:C 72.23(73.12),H 10.36(10.39),N 5.05(5.02)。

10e(*N*-十八烷氧羰基-2,5-二甲基吡咯):白色

(上接第 46 页)

参考文献

- [1] Subramanian K A, Singal S K, Saxena M, *et al.* Utilization of liquid bio-fuels in automotive diesel engines: An Indian perspective[J]. *Biomass and Bioenergy*, 2005, 29(1): 65 - 72.
- [2] Carraretto C, Macor A, Mirandola A, *et al.* Biodiesel as alternative fuel:

片状晶体,熔点 48 ~ 49℃,产率 76.8%。元素分析(计算值)/%:C 70.46(70.59),H 8.63(8.60),N 6.30(6.34)。

2 结果与讨论

2.1 反应机理探讨

最初认为该反应是经烯醇化后,进行脱水反应,依此机理,碱催化利于反应进行。因此选择不同的胺作为催化剂,如:六氢吡啶、乙二胺和三乙胺等。结果表明催化剂胺对反应无催化作用,用胺催化比不用催化剂的产率还低,而且随着胺的用量增大,反应产率明显降低。这也证明了该反应不是烯醇化后脱水的。经实验酸对该反应具有明显的催化作用,因此推测该反应机理见图 2。

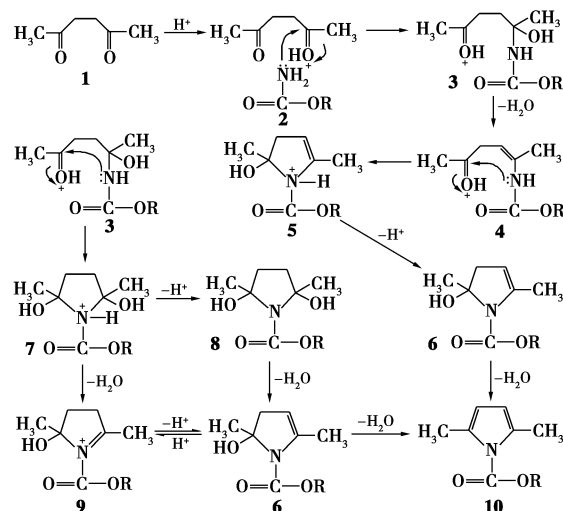


图 2 反应机理

首先二酮中的一个羰基在酸作用下形成正碳中心,然后氨基甲酸酯氮原子上的孤电子对进攻正碳中心得到中间体(3)。接着可能有 2 种途径继续反应,其一,中间产物(3)脱水后生成(4),然后氮原子上的孤电子对进攻另一羰基的碳原子生成(5),再去氢离子,脱水得到目标产物(10)。另一条途径是中间体(3)分子中氮原子孤电子对继续进攻另一个羰基碳原子后得到 2,5-二羟基四氢吡咯衍生物(8),

Experimental analysis and energetic evaluations [J]. *Energy*, 2004, 29 (12/13/14/15): 2195 - 2211.

- [3] Kabashima H, Tsuji H, Nakata S, *et al.* Activity for base-catalyzed reactions and characterization of alumina-supported KF catalysts[J]. *Applied Catalysis A: General*, 2000, 194/195(1): 227 - 240.
- [4] Meher L C, Sagar D V, Naik S N. Technical aspects of biodiesel production by transesterification: A review[J]. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 2006, 10(3): 248 - 268. ■

然后脱去两分子水得到目标产物(10)。另外,(7)也有可能先脱水,后脱氢离子得到中间体(6)。总而言之,这个反应的机理虽然较复杂,但可以肯定的是二酮分子中的羰基在氢离子作用下形成正碳中心,有利于氮原子孤电子对的进攻,得到的羟基取代中间体脱水后生成目标产物。

2.2 催化剂对产率的影响

按 1.2 合成方法,以氨基甲酸乙酯为原料,选择不同的酸作催化剂,*N*-乙氧羰基-2,5-二甲基吡咯的合成产率如表 1 所示。可见有机酸的催化效果强于无机酸,这可能是由于其酸度适中,分子内有共轭基团,易与羰基结合,形成较稳定的过渡态碳正离子。相对而言,对甲苯磺酸的催化效果较好。随着对甲苯磺酸用量的增大,产率相应增加,实验条件下当对甲苯磺酸用量达到 0.004 mol 时,催化效果最好。如果对甲苯磺酸的用量太大,会导致氨基甲酸酯的氨基质子化,氮原子孤电子对进攻正碳中心的倾向降低,反应产率也降低。

表 1 催化剂对反应产率的影响

催化剂	出水量/g	产率/%
空白	3.12	45.6
苯甲酸	4.35	64.3
三氯乙酸	5.66	78.6
对甲苯磺酸	5.76	87.5
浓硫酸	4.95	68.8
磷酸	5.18	71.9

2.3 溶剂的影响

该缩合反应目的是脱水,因此反应溶剂要使用非极性、与水共沸的溶剂,以有利于水的除去。以对甲苯磺酸为催化剂,选用沸点相对较低的苯作溶剂,发现实验过程中出水很慢。主要由于反应过程温度低的缘故。从实验结果看,甲苯是该缩合反应较好的溶剂。

2.4 氨基甲酸酯结构对反应的影响

实验过程中,分别选用了 5 种氨基甲酸酯与 2,5-己二酮反应,对于氨基甲酸乙酯、氨基甲酸丁酯、氨基甲酸癸酯和氨基甲酸十八酯,随着分子质量的增大,亚甲基的供电子性减弱了羰基碳对氨基的吸电子性,反应活性应该是逐渐增强,产率应逐渐升高。但当亚甲基数量增加很大时,位置较远的亚甲

基的供电子性对整个分子的影响较小,且分子质量的增大,分子稳定性增强,反应活性降低,产率下降。选用氨基甲酸苄酯时,苯环的引入增强了电子对羰基碳的吸引,使氨基电子云密度降低,不利于反应进行,因此其产率有所降低。

参考文献

- [1] Dannhardt G, Kiefer W, Kramer G, *et al.* The pyrrole moiety as a template for COX-1/COX-2 inhibitors[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 35(5): 499 - 510.
- [2] Amishiro N, Nagamura S, Kobayashi E, *et al.* Synthesis and antitumor activity of duocarmycin derivatives: A-ring pyrrole compounds bearing (beta-(5',6',7'-trimethoxy-2'-indolyl)acryloyl group[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2000, 8(7): 1637 - 1643.
- [3] Procopiou P A, Draper C D, Hutson J L, *et al.* Inhibitors of cholesterol biosynthesis: 2, 3, 5-dihydroxy-7-(*N*-pyrrolyl)-6-hep-tenoates, a novel series of hmg-coa reductase inhibitors[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, 36(23): 3658 - 3662.
- [4] Jiang S B, Lu H, Liu S W, *et al.* *N*-substituted pyrrole derivatives as novel human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors that interfere with the gp41 six-helix bundle formation and block virus fusion[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48(11): 4349 - 4359.
- [5] Cronin B, Nix M G D, Devine A L, *et al.* High resolution photofragment translational spectroscopy studies of the near ultraviolet photolysis of 2, 5-dimethylpyrrole [J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2006, 8(5): 599 - 612.
- [6] Fegley M F, Bortnick N M, McKeever C H. Chemistry of 1,4-diamino-1, 3-butadienes: 2. A new synthesis of *N*-substituted pyrroles[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1957, 79(15): 4144 - 4146.
- [7] Kim I T, Lee S W, Elsenbaumer R L. New conducting poly(1-alkyl-3,4-dimethyl-2,5-pyrrolylene) (alkyl: butyl, hexyl): Synthesis, characterization and properties[J]. *Synthetic Metals*, 2004, 141(3): 301 - 306.
- [8] Gourlay B S, Molesworth P P, Ryan J H, *et al.* A new and high yielding synthesis of unstable pyrroles via a modified Clauson *N*-Kaas reaction [J]. *Tetrahedron Letters*, 2006, 47(5): 799 - 801.
- [9] Kijima M, Hasegawa H, Shirakawa H. Syntheses and properties of liquid crystalline *N*-substituted pyrroles and their polymers[J]. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1998, 36(15): 2691 - 2698.
- [10] Venkataraman A, Douglas C, Anthony K A, *et al.* Intermediates in the Paal-Knorr synthesis of pyrroles [J]. *J Org Chem*, 1991, 56: 6924 - 6931.
- [11] Karoliina J, Pirjo L, Pirjo V. Extensive rearrangement reactions observed for differently *N*-substituted 2,5-dimethylpyrroles under electron ionization[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 1998, 12: 231 - 238.
- [12] Banik B K, Banik I, Renteria M, *et al.* Straightforward highly efficient Paal-Knorr synthesis of pyrroles [J]. *Tetrahedron Letters*, 2005, 46(15): 2643 - 2645. ■