

文章编号: 1673-9620 (2008) 03-0006-04

Cu—CFG 和 Cu—MCM—41 催化合成 2, 2—二甲基环丙烷甲酸乙酯^{*}

郑振涛, 佟惠娟, 李 工

(江苏工业学院 化学化工学院, 江苏 常州 213164)

摘要: 以甘氨酸、无水乙醇和异丁烯等为原料, 经酯化、重氮化、环丙烷化 3 步反应合成 2, 2—二甲基环丙烷甲酸乙酯。对无机铜盐催化剂进行了改性, 采用孔径较大的二氧化硅 (CFG) 或介孔分子筛 (MCM—41) 为载体, 用离子交换法制备的 Cu—CFG 和 Cu—MCM—41 为催化剂, 考察了反应温度、反应时间等对产率的影响。实验表明, 反应温度为 50 ℃, 反应时间为 130 min 的条件下, 铜氨配离子与 CFG 交换后的 Cu—CFG 催化活性最高, 产率为 38.9%。而 Cu—MCM—41 或铜盐为催化剂时, 催化活性较低。Cu—CFG 催化剂反应后容易分离, 可再生使用。

关键词: 2, 2—二甲基环丙烷甲酸乙酯; Cu—CFG; Cu—MCM—41

中图分类号: TQ 426.7

文献标识码: A

Synthesis of Ethyl—2, 2—Dimethylcyclopropanecarboxylate on Cu—CFG and Cu—MCM—41 Catalyst

ZHENG Zhen—tao, TONG Hui—juan, LI Gong

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213164, China)

Abstract: Using aminoacetic acid, absolute alcohol and isobutene as raw material, ethyl—2, 2—dimethylcyclopropanecarboxylate was synthesized via esterification, diazo—reaction and cyclopropanation. The copper catalyst was modified for the cyclopropanation reaction and Cu—CFG and Cu—MCM—41 catalyst was prepared by ion exchange process. The influence of temperature, reaction time, catalyst dosage on the yield of products was investigated. The results indicated that Cu—CFG handled at 100 ℃ after the ion exchange displayed higher conversion at 50 ℃, reaction time of 130 min and the yield is 38.9%. However, the catalytic activity of Cu—MCM—41 and cupric salt catalyst, was lower. Furthermore, Cu—CFG is easily separated and can be recycled to reduce the consumption of cupric salt.

Key words: ethyl—2, 2—dimethylcyclopropanecarboxylate; Cu—CFG; Cu—MCM—41

S—(+)—2, 2—二甲基环丙烷甲酸乙酯是合成西司他丁 (一种肾脱氢二肽酶抑制剂) 的关键中间体, 它与亚胺培南组成的复方制剂泰能特别适用于多种菌联合感染以及需氧菌和厌氧菌混合感染的治疗^[1]。S—(+)—2, 2—二甲基环丙烷甲酸

乙酯的合成方法可分为两大类, 一类是合成 2, 2—二甲基环丙烷甲酸的外消旋体, 然后进行手性拆分。主要合成方法有: ①2, 2—二甲基—1, 3—丙二醇为原料与对甲苯磺酰氯和氰化钾反应合成外消

* 收稿日期: 2007—05—16

作者简介: 郑振涛 (1981—), 男, 山东龙口人, 硕士生。

旋体, 然后用奎宁拆分制得^[2]。②2, 2-二甲基环丙氧乙烷与三乙基膦醋酸酯为原料, Witting 环化生成三元环可得到 (R, S)-2, 2-二甲基环丙羧酸酯, 然后将其水解, 与 L-(+)-薄荷醇反应生成非对映体酯, 再进行拆分^[3]。③异戊烯酸为原料, 经酸的酯化、烯键的环丙烷化制得外消旋体, L-肉碱草酸盐作为手性试剂进行拆分^[4]。上述各方法合成二甲基环丙烷甲酸酯外消旋体时的收率一般较低。另一类是用异丁烯和重氮乙酸乙酯为原料, 手性铜试剂为催化剂直接合成 S-(+)-2, 2-二甲基环丙烷甲酸乙酯^[5,6], 此法省去了拆分步骤, 收率也较高, 但手性催化剂十分昂贵, 反应条件苛刻, 还没有工业化。本文采用前一类方法, 以异丁烯和重氮乙酸乙酯为原料, 用中孔二氧化硅 (CFG) 或介孔分子筛 (MCM-41) 负载催化剂的活性组分, 催化合成 2, 2-二甲基环丙烷甲酸乙酯的外消旋体。本文对催化剂的制备方法和反应条件进行考察, 对两种载体型及非负载催化剂的活性进行对比。

1 实验部分

1.1 原料与仪器

主要原料: 氨基乙酸, 亚硝酸钠, 浓硫酸, 叔丁醇等均为中国医药集团上海化学试剂公司生产, 分析纯。大孔径二氧化硅, 用 CFG 表示, 上海硅胶厂生产, 20~60 目。介孔分子筛采用全硅 MCM-41, 按文献 [7] 制备和处理。主要仪器: SP-3420 气相色谱仪, CHROMPACK-7831 毛细管柱, 长 30 m, 内径 0.32 mm, 氢火焰检测。

1.2 催化剂的制备

用质量分数 25% 的氨水和 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 配制 0.1 mol/L 的铜氨配合物溶液。称取一定量的 CFG, 加入适量的铜氨溶液在室温下进行离子交换处理, 搅拌后放置 24 h, 抽滤后, 分别在 80~400 °C 不同温度下烘干处理 3 h, 得到的催化剂标记为 Cu-CFG。全硅 MCM-41 为载体时, 碱性条件下易造成介孔结构破坏, 因此, 离子交换时间为 2~3 h, 后续步骤同上述方法, 得到的催化剂标记为 Cu-MCM-41。之所以能实现离子交换, 是由于 CFG 和 MCM-41 表面存在大量的 -OH 基, 其中的两个 H^+ 能和一个 $[\text{Cu}(\text{NH}_3)]^{2+}$ 交换, 且交换出的 H^+ 能和氨水迅速发生中和反应。

1.3 反应原料的制备

甘氨酸乙酯盐酸盐按文献 [8] 制备; 重氮乙酸乙酯按文献 [9] 制备; 异丁烯按下述方法制备: 在装有回流冷凝管的 150 mL 三口烧瓶中, 加入 12 g P_2O_5 , 慢慢滴加 24 mL 的叔丁醇后, 再滴入 3 滴浓硫酸作催化剂, 从 30 °C 开始加热至 80 °C, 不断生成异丁烯气体。

1.4 2, 2-二甲基环丙烷甲酸乙酯的合成

将一定量催化剂和二氯乙烷加入到 50 mL 三口瓶中, 并置于恒温槽中, 在搅拌条件下通入异丁烯气体, 缓慢滴加重氮乙酸乙酯, 连续反应 130 min, 得到含 2, 2-二甲基环丙烷甲酸乙酯的混和物。

1.5 产物的分析及产率的计算

气相色谱法分析产物, 用标准的 2, 2-二甲基环丙烷甲酸乙酯样品确定反应混合物中产物的出峰时间, 采用内标法测定反应物中目的产物的质量分数, 根据实际产量和理论产量计算产率。

2 结果与讨论

2.1 温度对产率的影响

以 Cu-CFG 和 Cu-MCM-41 为催化剂, 20 mL 二氯乙烷为溶剂, 12 g 重氮乙酸乙酯和过量异丁烯为原料, 分别在 40、50、60、70 和 80 °C 反应时间 130 min, 其结果见图 1。

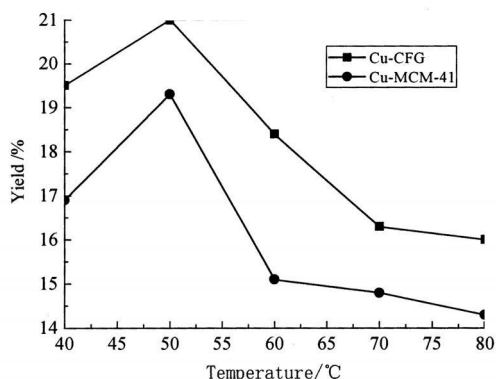


图 1 反应温度对产率的影响

Fig 1 Influence of temperature on yield

由图 1 可见, 当反应温度为 50 °C 时, 两种催化剂得到产物的产率都达到最大值, 低于此温度时反应速率慢, 反应不完全, 收率低, 而高于此温度时副反应速率增加, 使副产物增多。另外, 重氮乙

酸乙酯是不稳定的, 温度越高, 分解速度越快。因此, 反应的最佳反应温度约为 50 °C。

2.2 时间对收率的影响

反应温度为 50 °C, Cu-CFG 和 Cu-MCM-41 为催化剂, 其它条件同 2.1 节。考察不同反应时间对产率的影响, 其结果见图 2。

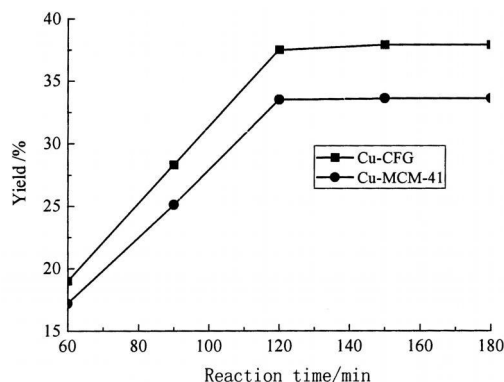


图 2 反应时间对收率的影响

Fig 2 Influence of reaction time on yield

由图 2 可以看出, 反应时间超过 120 min, 产率变化很小。这是由于随着反应进行, 重氮乙酸乙酯逐渐被消耗掉, 150 min 后则全完反应掉。因此反应时间应为 130 min。

2.3 交换后的处理温度对反应的影响

分别在 80 ~ 400 °C 不同温度烘干处理离子交换后的两种催化剂, 在 50 °C, 反应时间 130 min, 其它条件同 2.1 节, 分别考察其催化活性, 实验结果如图 3。

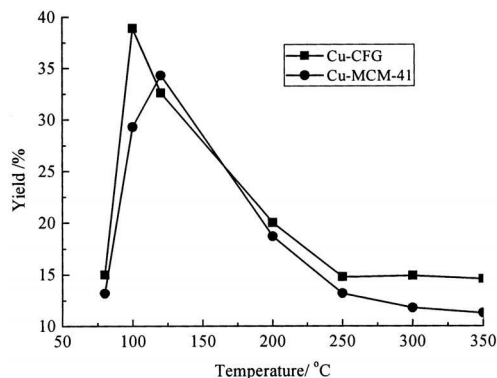


图 3 不同处理温度对反应的影响

Fig 3 Influence of different reaction temperature on yield

由图 3 可知 Cu-CFG 在温度低于 100 °C 时, 催化活性较低, 超过 100 °C 时, 产率随着温度的上升而下降, 在 100 °C 处理的 Cu-CFG, 其催化效果最好, 产率为 38.9%。在低于 100 °C 处理 Cu-CFG 的颜色为天蓝色, 随着处理温度上升, 颜色

逐渐变为绿色。说明在温度低于 100 °C 时, CFG 上的大部分铜离子是与 NH_3 结合的。温度升高后, 逐步失去 NH_3 。表明 NH_3 与铜离子的配位有利于增加铜的催化活性。另外, 交换后的 Cu-MCM-41 最佳处理温度约为 120 °C, 且比 Cu-CFG 的颜色浅。

2.4 催化剂用量对产率的影响

铜氨配离子与载体表面氢离子不同交换度的实验表明, 当交换度达到饱和时, 其催化活性最高。因此, 制备的 Cu-CFG 催化剂均用过 0.1 mol/L 铜氨配合物溶液与 CFG 进行离子交换 24 h, 使其达到饱和交换度。而 MCM-41 在含氨水的溶液中, 离子交换时间超过 3 h 会使介孔结构明显破坏, 所以只交换 2 ~ 3 h。用 100 °C 处理过的 Cu-CFG 和 120 °C 处理过的 Cu-MCM-41 为催化剂, 考察催化剂的用量对产率的影响, 结果见图 4。

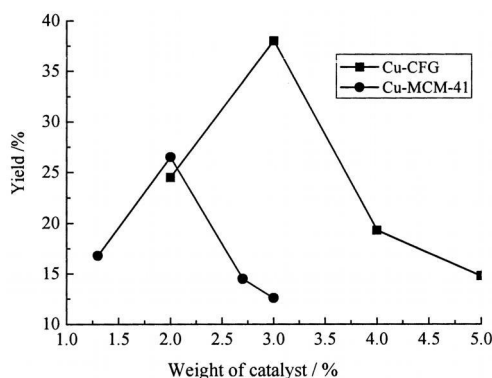


图 4 催化剂用量对产率的影响

Fig 4 Influence of catalyst content on yield

由图 4 可以看出, Cu-CFG 和 Cu-MCM-41 的最佳用量不同, 这与载体的孔结构和比表面积不同有关, 前者载体的比表面积为 $225 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, 平均孔径为 20 nm, 负载铜后几乎没有变化; 后者比表面积为 $850 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, 孔径为 2 nm, 负载铜后比表面积为 $550 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, 孔径为 2.1 nm。Cu-CFG 用量为重氮乙酸乙酯的 3.3% 时产率最高, Cu-MCM-41 用量约为 2% 时产率最高。增加或减少催化剂的用量都会使产率减少。这是因为烯烃环丙化反应的活性中心是一价铜 Cu(I) ^[10], 以 Cu(II) 配合物为催化剂时, Cu(II) 先被重氮乙酸乙酯还原生成 Cu(I) 活性物种, 再进行催化反应。Cu(I) 配合物和重氮酯形成铜-卡宾中间体, 然后和异丁烯反应, 生成金属取代的环丁烷, 环丁烷中的两个键的还原消去得到环丙烷化合物和再生的催化剂 (见图 5)。加大催化剂用量,

会消耗更多的重氮乙酸乙酯, 同时使重氮乙酸乙酯相互间发生反应, 使产率降低。

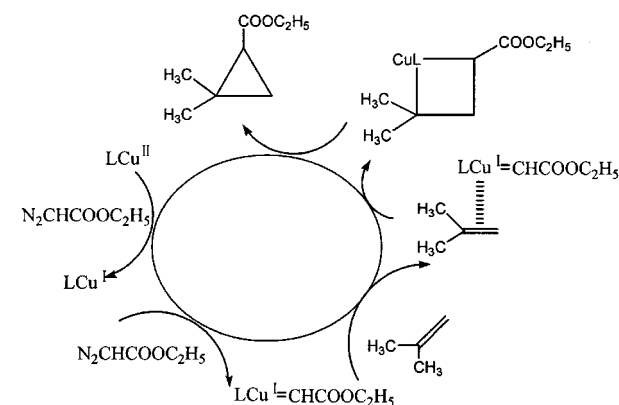


图 5 烯烃环丙化反应的催化机理 (L: CFG)

Fig 5 Catalytic mechanism of olefin cyclopropanation

2.5 催化剂的活性对比

分别用 Cu—CFG、Cu—MCM—41、无水硫酸铜和无水氯化铜为催化剂, 在 50 °C, 反应时间为 130 min, 最佳催化剂用量条件下进行反应, 其实验结果见表 1。

表 1 不同种类催化剂对产率的影响

Table 1 Influence of different catalyst on yield

催化剂种类	Cu—CFG	Cu—MCM—41	无水硫酸铜	无水氯化铜
产率/%	38.9	34.2	8.1	10.4

由表 1 可知: Cu—CFG 的催化效果明显优于 Cu—MCM—41、无水硫酸铜和无水氯化铜, 表明通过离子交换法用 CFG 负载铜氨配离子能大幅提高其催化活性。其原因是与铜氨配离子交换时, 对孔结构没有影响, 较大的孔径使反应物和产物进出孔道的扩散阻力较小, 这是 CFG 载体本身结构提供的优势。Cu—MCM—41 催化活性较低可能与离子交换时孔结构部分被破坏有关。另外, 氨和铜离子的配位也增强了铜离子的催化活性, 其原因有待进一步研究。

制备 Cu—CFG 时由于负载量小可节约铜盐的用量, 从而降低催化剂的制备成本。另外, 无机铜盐反应后呈糊状, 不易回收。而 Cu—CFG 为固体颗粒, 反应后容易分离出来并再生使用。实验表明, 连续 3 次使用再生后的 Cu—CFG, 对产率影响不大。表明 Cu—CFG 优于无机铜盐, 有应用价

值。

3 结论

①在环丙烷化反应中, 与 Cu—MCM—41 及各种铜盐催化剂相比, Cu—CFG 具有优良的催化活性, 反应后容易分离, 可以再生使用。②铜氨配离子溶液与 CFG 交换后, 在 100 °C 处理 Cu—CFG 时, 催化活性最高, 氨与铜离子的配位能提高催化活性。③Cu—CFG 为催化剂时的最佳反应条件为: 温度 50 °C, 时间 130 min, 催化剂用量为重氮乙酸乙酯质量的 3%~3.3%。在最佳反应条件下, 2, 2—二甲基环丙烷甲酸乙酯的产率为 38.9%

参考文献:

- [1] Kahan F M, Kropp H. Thienamycin. Development of imipenem—cilastatin [J]. Antimicrob agents Chemother, 1983, 12: 1—35
- [2] Xu Xiaoli, Wang Haishan. Synthesis of cilastatin [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 1994, 25 (2): 51—54
- [3] Jin Jie, Yang Xiwen, Wu Yanbin. Synthesis of the key intermediate of cialstain (+) — (s) — 2, 2—dimethylcyclopropanecarboxylic acid [J]. Chinese Journal New Drug, 2004, 13 (4): 419—420
- [4] 石晓华, 周舞阐, 陈新志. 2, 2—二甲基环丙烷甲酸的合成与拆分 [J]. 高校化学工程学报, 2005, 19 (3): 384—387
- [5] Aratani T. Catalytic asymmetric synthesis of cyclopropanecarboxylic acids: an application of chiral copper carbenoid reaction [J]. Pure and Applied Chemistry, 1985, 57 (12): 1 839—1 844
- [6] Capuzzi L, Rettarini F, Castoro P, et al. Esters of 2, 2—dimethylcyclopropane—carboxylic—acid [P]. US: 5238957, 1993—08—24
- [7] 李工, 阚秋斌, 张慧杰, 等. 不同碱对 AlMCM—41 介孔分子筛合成和催化性能的影响 [J]. 石油化工, 2002, 31 (2): 104—107
- [8] 蔡家强, 俞俊学, 原晓华, 等. 2, 2, 3, 3—四甲基环丙烷羧酸的制备 [P]. CN: 90106468.8, 1992—07—01
- [9] 谢威扬, 俞俊学, 原晓华, 等. 重氮乙酸酯的催化分解反应研究 [J]. PESTICIDES, 1995, 34 (11): 6—9
- [10] 万伯顺, 陈惠麟, 于振远. 烯烃环丙化反应的催化研究 [J]. 化学学报, 1995, 53: 1 005—1 009