

文章编号:2095-0411(2016)02-0024-05

1,3-氧杂螺环化合物的合成

李正义,钱纪生,殷 乐,孙小强
(常州大学 石油化工学院,江苏 常州 213164)

摘要:系统研究了一系列不同类型脂肪族和芳香族 1,3-氧杂螺环化合物的合成方法。分别以脂肪族醛(酮)和季戊四醇为原料,对甲苯磺酸为催化剂,在环己烷中回流分水反应,合成了一系列脂肪族 1,3-氧杂螺环化合物;以芳香族醛(酮)和季戊四醇为原料,对甲苯磺酸为催化剂,在甲苯中回流分水反应,合成了一系列芳香族 1,3-氧杂螺环化合物,化合物结构经 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 MS 进行表征。与传统方法相比,该方法具有底物适用范围广泛、操作简单、收率较高和环境友好等优点。

关键词:季戊四醇;脂肪族;芳香族;1,3-氧杂螺环;合成

中图分类号:O 621.3

文献标志码:A

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2016.02.005

Synthesis of 1,3-Oxo-Spirocyclic Compounds

LI Zhengyi, QIAN Jisheng, YIN Yue, SUN Xiaoqiang

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: The systematically synthetic methods for different aliphatic and aromatic 1,3-oxo-spirocyclic compounds were studied. Aliphatic 1,3-oxo-spirocyclic compounds were synthesized by reflux of pentaerythritol with aliphatic aldehydes or ketones in cyclohexane using *p*-toluenesulfonic acid as the catalyst. Aromatic 1,3-oxo-spirocyclic compounds were synthesized by reflux of pentaerythritol with aromatic aldehydes or ketones in toluene using *p*-toluenesulfonic acid as the catalyst. Compared with conventional methods, this process shows some advantages such as extensive substrates, simple operation, high yield and environment friendly. The structures were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR and MS.

Key words: pentaerythritol; aliphatic; aromatic; 1,3-oxo-spirocyclic; synthesis

1,3-氧杂螺环化合物由于分子质量小,空间体积大,在计算机模拟这类“模板药物”的分子中具有各类药物活性^[1],如 Sondhi^[2-3]等人制备的基于氧杂螺环骨架的新药具有良好的抗炎、镇痛效果。其在材料领域也显现出较好的氧、热稳定性以及良好的增塑效果,被广泛用于制作热成型板材、电缆涂料以及胶片等^[4-6]。此外,在有机合成中,该类化合物可在稀酸条件下水解成原来的醛或酮,常用于醛、酮

羰基的保护^[7]。因此,设计开发结构多样的 1,3-氧杂螺环化合物具有极其重要的研究价值^[8-9]。

通常,1,3-氧杂螺环化合物是由季戊四醇和醛(酮)化合物在质子酸或路易斯酸催化下经脱水双缩而成^[10-11],但由于该反应是可逆反应,缩合产物的收率仍有待进一步提高。近年来国内外研究者开始探索纤维素硫酸^[12]、poly(4-vinylpyridine)-CuI^[13]等催化技术,但此类催化剂存在成本高或合成工艺

收稿日期:2015-11-09。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(21572026,21002009);江苏省高校自然科学研究重大项目(14KJA150002)。

作者简介:李正义(1979—),男,江苏扬州人,博士,副教授,主要从事有机化学研究。通讯联系人:孙小强(1956—),
E-mail: sunxiaoqiang@yahoo.com

复杂等缺点。此外,传统的1,3-氧杂螺环化合物合成方法的底物适用范围不够广泛^[7-17]。一方面,由于脂肪族醛(酮)化合物无紫外吸收,反应过程难监控,且脂肪醛易被氧化等因素,故在已有1,3-氧杂螺环化合物的合成报道中,绝大多数是关于芳香族螺环化合物的合成;另一方面,由于二芳基酮空间位阻大,羰基反应活性低,故二芳基取代1,3-氧杂螺环化合物报道也较少。本文系统研究了一系列不同类型脂肪族和芳香族醛(酮)与季戊四醇双缩制备1,3-氧杂螺环化合物的方法,针对不同类型的反应底物,筛选最佳的反应条件和后处理方法,与传统方法相比,该方法具有底物适用范围广泛、操作简单、收率较高和环境友好等优点。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

AVANCE 300 MHz 型核磁共振仪(Bruker 公司,TMS 为内标);日本岛津 LCMS-2020 型质谱仪;SGW X-4 显微熔点仪(温度计未经校正);柱层析用硅胶(青岛海洋化工有限公司)。所用试剂均为分析纯。

1.2 脂肪族醛(酮)类 1,3-氧杂螺环化合物的合成

在带有回流装置的 50mL 三口烧瓶中依次加入脂肪族醛(酮)(18mmol),季戊四醇(1.2g, 9mmol),环己烷 20mL,对甲苯磺酸 2%,分水器分水。加热搅拌回流数小时,待溶液从浑浊变澄清,停止反应。冷却后静置,脂肪醛类反应,直接产生白色固体,真空抽滤,滤饼用无水乙醇洗涤,得到目标产物 3a 和 3b;脂肪酮类反应,反应液减压浓缩后经硅胶柱层析(乙酸乙酯和石油醚作为洗脱剂)分离得到目标产物 3c 和 3d。

3,9-二戊基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷(3a):白色固体;mp: 55 ~ 56℃ (Lit.^[18], 54 ~ 55℃);¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 0.88(t, J = 6.7Hz, 6H, CH₃), 1.28 ~ 1.43(m, 12H, CH₂), 1.59 ~ 1.63(m, 4H, CH₂), 3.34(d, J = 11.5Hz, 2H, CH₂), 3.51 ~ 3.59(m, 4H, CH₂), 4.43(t, J = 4.9Hz, 2H, CH), 4.55(d, J = 10.1Hz, 2H, CH₂);¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) δ : 14.0, 22.6, 23.4, 31.7, 32.4, 34.7, 70.2, 70.6, 102.9。

3,9-二环己基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷

(3b):白色固体;mp: 142 ~ 143℃ (Lit.^[9], 143℃);¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 1.04 ~ 1.27(m, 10H, CH₂), 1.43 ~ 1.54(m, 2H, CH), 1.63 ~ 1.78(m, 10H, CH₂), 3.32(d, J = 11.5Hz, 2H, CH₂), 3.47 ~ 3.58(m, 4H, CH₂), 4.18(d, J = 4.7Hz, 2H, CH), 4.53(dd, J = 11.3Hz, 2.3Hz, 2H, CH₂);¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) δ : 25.8, 26.5, 27.1, 32.6, 42.3, 70.2, 70.5, 105.7。

3,9-二乙基-3,9-二丙基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷(3c):无色油状物;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 0.85 ~ 0.94(m, 12H, CH₃), 1.32 ~ 1.42(m, 4H, CH₂), 1.61 ~ 1.75(m, 8H, CH₂), 3.70(s, 4H, CH₂), 3.72(s, 4H, CH₂);¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) δ : 6.5, 13.4, 19.4, 25.1, 31.0, 34.4, 62.5, 100.4。ESI-MS: m/z = 301([M+H]⁺)。

5,9,14,17-四氧杂螺[3.2.2.3.2.2]十七烷(3d):白色固体;mp: 128 ~ 130℃;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 1.68 ~ 1.79(m, 4H, CH₂), 2.23(t, 8H, J = 8.0Hz, CH₂), 3.66(s, 8H, CH₂);¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) δ : 11.6, 32.2, 64.6, 101.9。ESI-MS: m/z = 241([M+H]⁺)。

1.3 芳香族醛(酮)类 1,3-氧杂螺环化合物的合成

在带有回流装置的 50mL 三口烧瓶中依次加入芳香族醛(酮)(18mmol),季戊四醇(1.2g, 9mmol),甲苯 20mL,催化剂量的对甲苯磺酸(2%),分水器分水。加热搅拌回流数小时,TLC 监测反应至原料点消失或不再减少,停止反应,冷却后静置。芳基醛类反应,直接产生白色固体,真空抽滤,滤饼用无水乙醇洗涤,即得到目标产物 3e 和 3f;芳基烷基酮类反应,反应液减压浓缩得到透明粘稠物,加入适量二氯甲烷至白色固体析出,过滤得粗品,再用无水乙醇重结晶,得到纯的目标产物 3g 和 3h;二芳基酮类反应,反应液减压浓缩后经硅胶柱层析(乙酸乙酯和石油醚作为洗脱剂)分离得到目标产物 3i 和 3j。

3,9-二(4-叔丁基苯基)-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷(3e):白色固体;mp: 202 ~ 203℃;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ : 1.31(s, 18H, CH₃), 3.65(d, J = 11.6Hz, 2H, CH₂), 3.81 ~ 3.86(m, 4H, CH₂), 4.87(d, J = 11.0Hz, 2H, CH₂), 5.44(s, 2H, CH), 7.38 ~ 7.44(m, 8H, CH);¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) δ : 31.3, 32.5, 34.6, 70.6, 71.1,

102.2, 125.3, 125.7, 135.1, 152.1。APCI-MS: $m/z = 425([M+H]^+)$ 。

3,9-二(4-三氟甲基苯基)-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷(3f): 白色固体; mp: 247~249℃; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 3.70(d, $J = 11.7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.84~3.89(m, 4H, CH_2), 4.84(d, $J = 9.8\text{Hz}$, 2H, CH_2), 5.51(s, 2H, CH), 7.60~7.67(m, 8H, CH); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ : 32.1, 64.7, 65.2, 100.8, 127.4, 131.0, 133.3, 134.6, 135.1。ESI-MS: $m/z = 449([M+H]^+)$ 。

3,9-二溴甲基-3,9-二苯基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷(3g): 白色固体; mp: 210~212℃ (Lit.^[19], 210~212℃); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 3.21~3.32(m, 4H, CH_2), 3.44(dd, $J = 20.6\text{Hz}$, 11.1Hz, 4H, CH_2), 3.67(d, $J = 11.7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 4.83(d, $J = 9.8\text{Hz}$, 2H, CH_2), 7.38~7.46(m, 10H, CH); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ : 32.1, 40.6, 64.8, 65.2, 99.3, 127.7, 129.1, 129.2, 135.8。

3,9-二甲基-3,9-二(2,4-二氯苯基)-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷(3h): 白色固体; mp: 165~166℃; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 1.58(s, 6H, CH_3), 3.15~3.28m, 4H, CH_2), 3.54(d, $J = 11.9\text{Hz}$, 2H, CH_2), 4.46(dd, $J = 11.8\text{Hz}$, 2.0Hz, 2H, CH_2), 7.27~7.30(m, 2H, CH), 7.42~7.46(m, 2H, CH), 7.49(s, 2H, CH); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ : 28.6, 32.2, 64.7, 65.2, 100.8, 127.4, 131.0, 131.7, 133.3, 134.6, 135.1。ESI-MS: $m/z = 479([M+H]^+)$ 。

3,3,9,9-四苯基-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷(3i): 白色固体; mp: 163~164℃ (Lit.^[19], 163~164℃); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 3.87(s, 8H, CH_2), 7.23~7.50(m, 20H, CH); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ : 32.9, 65.3, 101.6, 126.5, 128.0, 128.4, 141.4。

3,9-二苯基-3,9-二(4-甲基苯基)-2,4,8,10-四氧杂螺[5.5]十一烷(3j): 白色固体; mp: 186~187℃; ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ : 2.32(s, 6H, CH_3), 3.85(s, 4H, CH_2), 3.89(s, 4H, CH_2), 7.12~7.49(m, 18H, CH); ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) δ : 21.1, 32.8, 65.35, 65.38, 101.7, 126.4, 126.5, 127.9, 128.4, 129.1, 137.7, 138.4, 141.8。ESI-MS: $m/z = 493([M+H]^+)$ 。

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

1,3-氧杂螺环化合物的合成通常采用酸作催化剂, 溶剂回流带水。以正己醛和叔丁基苯甲醛与季戊四醇缩合生成脂肪族和芳香族 1,3-氧杂螺环化合物(3a 和 3e)为模型反应, 考察催化剂和带水剂对这两类反应的影响。

2.1.1 催化剂的选择

以环己烷为带水剂, 考察催化剂对 3a 和 3e 收率的影响, 结果见表 1。从表 1 可以看出, 路易斯酸不能催化该类反应, 而质子酸具有较好的催化效果。当采用浓硫酸作催化剂时, 收率偏低, 可能是浓硫酸将醛基氧化; 对甲苯磺酸催化的收率略高于硅钨酸, 且硅钨酸价格相对昂贵, 因此最终选择对甲苯磺酸为催化剂。

表 1 催化剂种类对合成化合物 3a 和 3e 的影响

Table 1 Effects of different catalysts on the synthesis of compounds 3a and 3e

	浓 H_2SO_4	对甲苯磺酸	硅钨酸	硫酸铝
3a 的收率	60	79	73	—
3e 的收率	66	80	73	—

说明: 季戊四醇(9mmol), 正己醛或叔丁基苯甲醛(18mmol), 催化剂(2%), 环己烷回流带水。

2.1.2 带水剂的选择

以对甲苯磺酸为催化剂, 考察带水剂对 3a 和 3e 收率的影响, 结果见表 2。从表 2 可以看出, 实验中使用了环己烷、苯和甲苯 3 种溶剂作为带水剂。化合物 3a 的数据显示, 甲苯作带水剂时的收率较低, 可能是因为甲苯的沸点太高, 而脂肪族醛(酮)化合物沸点大多在 100℃ 以下, 由于温度太高, 反应会使脂肪族醛(酮)部分逸出或高温氧化导致目标产品收率下降。尽管苯作带水剂时的收率略高于环己烷, 但苯的毒性较大, 综合考虑, 选用环己烷作为该反应的带水剂。化合物 3e 的合成中, 用环己烷和苯做带水剂, 反应收率相仿, 均低于甲苯。这是由于芳香族醛(酮)化合物相对于脂肪族醛(酮)化合物, 羰基的活性较低且沸点相对较高, 甲苯作为溶剂, 可以提高反应温度, 增加反应活性, 因此芳香族醛(酮)化合物与季戊四醇双缩合反应中, 宜采用甲苯作为带水剂。

- [J]. *J Polym Res*, 2012, 20: 97-101.
- [6] 魏荣宝. 螺环化合物化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 178-186.
- [7] SACHSE A, WUTTKE C, LISSNER E, et al. Ordered mesoporous ZSM-5 employing an imidazolium-based ionic liquid[J]. *Chem Eur J*, 2014, 20(46): 14996-14999.
- [8] LI Z Y, CHEN L, GE L, et al. Synthesis and crystal structure of 3, 9-bis (pyridin-2-yl)-2, 4, 8, 10-tetraoxaspiro[5.5]undecane[J]. *Chin J Struct Chem*, 2012, 31(5): 728-732.
- [9] AKBULUT G, SONMEZ H B, WUDL F. Synthesis, characterization and properties of novel polyspiracetals[J]. *J Polym Res*, 2013, 20(3): 1-8.
- [10] KANNAN V, SREEKUMAR K, GIL A, et al. Acetalization of pentaerythritol catalyzed by an Al-pillared saponite[J]. *Catal Lett*, 2011, 141(8): 1118-1122.
- [11] ZHAO Y C, ZHANG L M, WANG T, et al. Microporous organic polymers with acetal linkages: synthesis, characterization, and gas sorption properties[J]. *Polym Chem*, 2014, 5(2): 614-621.
- [12] SHATERIAN H R, RIGI F. Acetalization of carbonyl compounds as pentaerythritol diacetals and diketals in the presence of cellulose sulfuric acid as an efficient, biodegradable and reusable catalyst[J]. *Chin J Chem*, 2012, 30(3): 695-698.
- [13] ALBADI J, IRAVANI N, SHIRINI F, et al. A green recyclable poly(4-vinylpyridine)-supported copper iodide nanoparticle catalyst for the chemoselective synthesis of pentaerythritol diacetals from aromatic aldehydes[J]. *J Chem Res*, 2012, 36(10): 610-611.
- [14] 李培, 谭森森, 毛婷婷, 等. 微波辐射下季戊四醇双缩对甲氧基苯甲醛的催化合成[J]. *化工科技*, 2010, 18(1): 32-34.
- [15] WANG Y Y, GONG X X, WANG Z Z, et al. SO₃H-functionalized ionic liquids as efficient and recyclable catalysts for the synthesis of pentaerythritol diacetals and diketals[J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2010, 322(1/2): 7-16.
- [16] 毛立新, 廖德仲, 关桂元, 等. 焙烧硫酸铁铵催化合成季戊四醇双缩苯甲醛[J]. *化工时刊*, 2003, 17(12): 39-41.
- [17] 孙勇, 周忠强. 微波辐射下硫酸盐催化合成季戊四醇双缩苯甲醛[J]. *化学试剂*, 2008, 30(4): 293-294.
- [18] 袁先友, 张敏. 微波促进活性炭负载磷钨酸催化合成短链季戊四醇双缩醛[J]. *合成化学*, 2007, 15(4): 487-490.
- [19] GROSU I, MAGER S, PLE G, et al. The stereochemistry of some new chiral brominated compounds with a 2, 4, 8, 10-tetraoxaspiro [5.5] undecanic skeleton [J]. *Monatsh Chem*, 1995, 126(8/9): 1021-1030.
- [20] SUN X Q, CHEN L, JIANG Y, et al. 3,3,9,9-Tetraphenyl-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecane[J]. *Acta Cryst*, 2010, E66(11): o3035.

(责任编辑: 殷丽莉)