

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,¹³C 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, ¹³C NMR and MS.

Key words: pentaerythritol; aliphatic; aromatic; 1,3-oxo-spirocycle; 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,CDCl₃) δ :3.70(d,J=11.7Hz,2H,CH₂),3.84~3.89(m,4H,CH₂),4.84(d,J=9.8Hz,2H,CH₂),5.51(s,2H,CH),7.60~7.67(m,8H,CH);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) 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,CDCl₃) δ :3.21~3.32(m,4H,CH₂),3.44(dd,J=20.6Hz,11.1Hz,4H,CH₂),3.67(d,J=11.7Hz,2H,CH₂),4.83(d,J=9.8Hz,2H,CH₂),7.38~7.46(m,10H,CH);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) 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,CDCl₃) δ :1.58(s,6H,CH₃),3.15~3.28(m,4H,CH₂),3.54(d,J=11.9Hz,2H,CH₂),4.46(dd,J=11.8Hz,2.0Hz,2H,CH₂),7.27~7.30(m,2H,CH),7.42~7.46(m,2H,CH),7.49(s,2H,CH);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) 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,CDCl₃) δ :3.87(s,8H,CH₂),7.23~7.50(m,20H,CH);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) 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,CDCl₃) δ :2.32(s,6H,CH₃),3.85(s,4H,CH₂),3.89(s,4H,CH₂),7.12~7.49(m,18H,CH);¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) 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

催化剂	浓 H ₂ SO 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。

表2 带水剂种类对合成化合物3a和3e的影响

Table 2 Effects of different solvents on the synthesis of compounds 3a and 3e

带水剂	环己烷	苯	甲苯	%
3a 的收率	79	83	12	
3e 的收率	80	81	88	

说明:对甲苯磺酸为催化剂,其余反应条件同表1。

2.2 底物拓展

首先,以对甲苯磺酸为催化剂,环己烷为溶剂回流带水反应,进行脂肪族醛(酮)底物拓展(表3,反应1~4)。结果表明该方法适用于不同类型的脂肪族醛和酮底物。但由于季戊四醇双缩脂肪醛螺环化合物(3a和3b)的极性相对较大,所以当反应液冷却后,产物能够从环己烷中自然析出,后处理简单;而极性较小的季戊四醇双缩脂肪酮螺环化合物(3c和3d)在环己烷中溶解度较好,需采用柱层析分离提纯目标产物。总体而言,季戊四醇双缩脂肪醛螺环化合物收率高于脂肪酮螺环化合物,这是由于烷基的给电子效应和空间位阻作用导致脂肪酮的活性相对较低。

表3 1,3-氧杂螺环化合物的合成

Table 3 Synthesis of 1,3-oxo-spirocyclic Compounds

编号	R ¹	R ²	带水剂	产物	产率/%
1	H	n-C ₅ H ₁₁	环己烷	3a	79
2	H	cyclohexane	环己烷	3b	88
3	Et	Pr	环己烷	3c	49
4		cyclobutanone	环己烷	3d	76
5	H	4- ^t BuC ₆ H ₅	甲苯	3e	88
6	H	4-F ₃ CC ₆ H ₅	甲苯	3f	88
7	BrCH ₂	C ₆ H ₅	甲苯	3g	82
8	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	甲苯	3h	80
9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	甲苯	3i	56
10	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	甲苯	3j	38

然后,采用对甲苯磺酸作催化剂,甲苯作溶剂,进行芳香族醛(酮)底物拓展。以芳基醛、芳基烷基酮和二芳基酮为原料,分别与季戊四醇双缩合成了系列芳香族醛(酮)类1,3-氧杂螺环化合物(表3,反应5~10)。由于芳基醛、芳基烷基酮和二芳基酮中羰基的反应活性依次降低,导致它们与季戊四醇双缩反应的收率呈下降趋势。此外三种反应的后处

理方式也有很大的差异:芳基醛类反应后处理方法十分简便,产物可直接从甲苯中析出,过滤后用乙醇洗涤即可;芳基烷基酮类反应结束后,无固体析出,需将反应液浓缩后加入适量二氯甲烷至固体析出,固体再用无水乙醇重结晶得到纯品;二芳基酮类反应产物则需采用硅胶柱层析法分离才能获得纯的目标产品。

3 结 论

季戊四醇双缩脂肪族1,3-氧杂螺环化合物的最佳合成条件是以对甲苯磺酸为催化剂,环己烷为带水剂;而芳香族1,3-氧杂螺环化合物的最佳合成条件则是以对甲苯磺酸为催化剂,甲苯为带水剂。季戊四醇双缩脂肪族醛和芳基醛螺环化合物后处理方法简便,产物直接从溶剂中析出;芳基烷基酮螺环化合物则需采用二氯甲烷析出固体,再经乙醇重结晶得到纯的产物;而脂肪酮和二芳基酮螺环化合物则需经过柱层析分离提纯目标产物。

总之,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。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,为各种不同类型的1,3-氧杂螺环化合物的合成提供了很好的参考依据。

参 考 文 献:

- [1] LIM C K, LEE J S, HA T H, et al. Cleavage-induced fluorescence change via hydrophilicity control: A new strategy for biological application[J]. *J Photochem Photobiol A*, 2007, 188:149-154.
- [2] SONDHI S M, JAIN S, DINODIA M, et al. One pot synthesis of pyrimidine and bispyrimidine derivatives and their evaluation for anti-inflammatory and analgesic activities[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 15 (10): 3334-3344.
- [3] SONDHI S M, DINODIA M, JAIN S, et al. Synthesis of biologically active novel bis schiff bases, bis hydrazone and bis guanidine derivatives[J]. *Indian J Chem Sect B*, 2009, 48(8):1128-1136.
- [4] CRAWFORD E D, CONNELL G W. Polyester compositions which comprise spiro-glycol, cyclohexanedimethanol, and terephthalic acid: WO 2010080117[P]. 2010-07-15.
- [5] GOKHAN A, HAYAL B S, FRED W, et al. Synthesis, characterization and properties of novel polyspiroacetals

- [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. Acetalation of pentaerithritol 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. Micro-porous 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)