第28卷第5期 南京工业大学学报 Vol. 28 No. 5
2006年9月 JOURNAL OF NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY Sep. 2006

4-烯丙氧基-6-乙酰基-2-乙酯基吡啶和4-烯丙氧基-2,6-二乙酰基吡啶的合成

郭向前,杨 刚,金万勤,徐南平

(南京工业大学 化学化工学院,江苏 南京 210009)

摘 要:乙酰基吡啶是一种重要的希夫碱前驱体。以白屈氨酸为原料,经酯化反应,合成了4-羟基-2,6-二乙酯基吡啶,再与3-溴丙烯反应,得到4-烯丙氧基-2,6-二乙酯基吡啶。此产物与乙酸乙酯在乙醇钠催化下Claisen酯缩合反应,当控制乙醇钠与4-烯丙氧基-2,6-二乙酯基吡啶的摩尔比为0.9:1时,得4-烯丙氧基-6-乙酰基-2-乙酯基吡啶,而摩尔比为5:1时,得4-烯丙氧基-2,6-二乙酰基吡啶。其中4-烯丙氧基-6-乙酰基-2-乙酯基吡啶为首次报道合成。产物通过核磁共振和红外分析确认结构。

关键词:白屈氨酸;控制合成;乙酰基吡啶*

中图分类号:O626.32+1 **文献标识码**:A **文章编号**:1671-7643(2006)05-0021-05

吡啶衍生物广泛应用于医药和催化剂,如可用作抗癌药物,缓解高血压药剂[1],不对称亲核催化剂[2]等。吡啶类希夫碱还具有多种生物活性和催化活性,在抑菌活性、抗白血病试剂[3]、催化不对称环丙烷化反应[4]以及乙烯聚合[5]等方面的研究都有大量文献报道。乙酰基吡啶作为一种重要的希夫碱前驱体,深入研究其合成,设计和开发新型乙酰基吡啶衍生物,对于拓展及深入研究希夫碱在催化方面的应用研究,具有重要的研究价值。

对吡啶环4位带官能团的乙酰基吡啶化合物的研究报道较少,但这种分子特殊的排布结构,使其在最终产物中仅有一个异构位置,并且乙酰基与醛基相比,得到的希夫碱配体具有更好的稳定性[6]。本文报道了2种在吡啶环2、6位取代不同基团,以及在4位取代官能团的乙酰基吡啶化合物,合成路线如图1。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

试剂:3-溴丙烯(分析纯,宜兴市芳桥兴达化工厂),二氯甲烷(分析纯,国药集团化学试剂有限公司),乙醇(分析纯,上海化学试剂有限公司),氯化亚砜(分析纯,国药集团化学试剂有限公司),乙酸乙酯(分析纯,上海化学试剂有限公司),石油醚60~90 ℃(分析纯,北京长海化工厂),*N*,*N*-二甲基甲酰胺(DMF)(分析纯,国药集团化学试剂有限公司),乙醇钠和白屈氨酸为本实验室自制。

仪器:有机合成标准磨口仪器,DF-101S型磁力搅拌器(巩义市英峪予华仪器制造厂),Brucker ACF-500型核磁共振波谱仪(瑞士Brucker公司),Nicolet-Nexus-670型傅立叶变换红外光谱仪(美国Nicolet公司),WRS-1B数字熔点仪(上海精密仪器仪表有限公司)。

1.2 实验步骤

1.2.1 制备4-羟基-2,6-二乙酯基吡啶(化合物①)

将80 mL冷却到-10 ℃的乙醇加入到带有干燥管的三口烧瓶中,在冰浴条件下,逐滴加入20 mL氯化亚砜。分批加入白屈氨酸7.01 g,继续搅拌1 h,然后在室温下反应24 h,加热回流2 h。减压蒸除过量的乙醇和氯化亚砜。冷却到室温,加入50 mL水,在冰浴条件下,用10% Na_2CO_3水溶液中和,得白色沉淀,过滤,并用少量冰水洗涤。以乙醇和水体积比为1:2的溶液为溶剂进行重结晶,得到白色针状晶体,

* 收稿日期:2006-05-17
基金项目:国家自然科学基金(No.20576052);江苏省教育厅自然科学基金(No.03KJA530040)
作者简介:郭向前(1980-),男,河北保定人,硕士生,主要研究方向为有机金属催化;
杨 刚(联系人),副教授,E-mail:yanggang@njut.edu.cn
万方数据

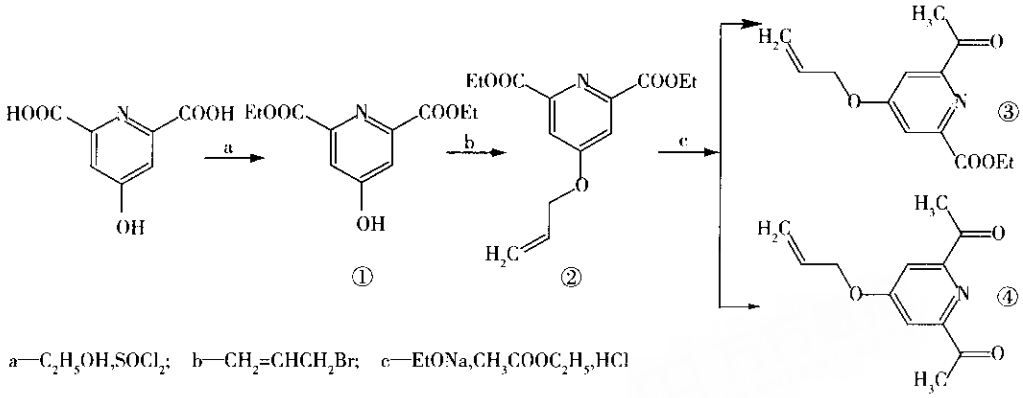


图1 乙酰基吡啶的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of acetyl-pyridine

干燥后质量为7.50 g,收率81.9%,熔点124.1~125.5 ℃(文献值[5] 124~125 ℃)。

1.2.2 制备4-烯丙氧基-2,6-二乙酯基吡啶(化合物②)

将制得的化合物① 1.7 g、Na_2CO_3 1.5 g、3-溴丙烯2.7 g与20 mL DMF混合,在N_2保护条件下,加热到55 ℃反应12 h。减压蒸除溶剂和过量的反应物,冰浴条件下加入20 mL水,使固体物质溶解,二氯甲烷萃取(3×25 mL)水溶液,无水硫酸钠干燥。过滤并蒸除溶剂得红棕色粘稠液体,用正己烷和乙醇重结晶得白色针状晶体,干燥得1.7 g,收率75.6%,熔点65.5~66.3 ℃。

1.2.3 制备4-烯丙氧基-6-乙酰基-2-乙酯基吡啶(化合物③)

将干燥的乙醇钠0.3 g加入到带有干燥管的三口烧瓶中,滴加5 mL乙酸乙酯,搅拌30 min。滴加溶于5 mL化合物② 1.31 g的乙酸乙酯溶液,回流反应14 h。冰浴下滴加3 mL浓盐酸,回流反应6 h。加入少量水使固体物质溶解,氯仿萃取(3×20 mL),Na_2CO_3溶液中和有机相至pH值为6,分液,并用氯仿萃取水相(2×10 mL),合并有机相,无水硫酸钠干燥,蒸除溶剂得淡黄色固体,经柱层析分离(硅胶柱,V(石油醚):V(乙酸乙酯)=6:1),得白色固体,干燥得0.14 g,收率12.0%,熔点77.5~78.1 ℃。

1.2.4 制备4-烯丙氧基-2,6-二乙酰基吡啶(化合物④)

按照化合物③的合成方法,控制乙醇钠与化合物②的摩尔比为5:1。反应后期采用减压蒸除乙醇。经柱层析分离(硅胶柱,V(石油醚):V(乙酸乙酯)=9:1),得白色固体,并经乙醇重结晶得白色针状晶体,干燥得0.47 g,收率42.6%,熔点92.8~93.4 ℃。

2 结果与讨论

2.1 产物结构分析

2.1.1 产物红外分析结果

按以上方法合成得到化合物①~④,采用溴化钾压片法进行红外分析,结果如图2~5。由图2可以看出,3 000 cm^{-1}宽吸收峰为—O—H的吸收峰,1 000 cm^{-1}为—C—O的吸收峰,1 740、1 720 cm^{-1}为酯羰基的吸收峰,表明得到了化合物①。比较化合物②(图3)与化合物①的红外分析结果可以看出,在3 000 cm^{-1}附近羟基的宽吸收峰消失,并且在1 030 cm^{-1}出现酚醚键的强吸收峰,表明合成了化合物②。在图4的红外分析结果中,在1 730、1 700 cm^{-1}出现酯羰基的吸收双峰,表明得到化合物③。化合物④的红外分析结果(图5)与图3相比较,酯基中醚键在1 170 cm^{-1}的吸收峰完全消失,在1 710 cm^{-1}出现羰基的强吸收单峰,表明得到化合物④。

2.2.2 产物核磁共振分析结果

以氘代氯仿为溶剂,对化合物②~④进行核磁共振分析,结果如图6~8。

化合物②~④的^{1}H-NMR数据及其归属列于表1,其中化合物②、④的核磁共振分析结果中氢质子的化学位移与文献[5]报道一致。核磁共振氢谱的峰面积比与化合物②~④中的质子数比相同,确证了产物结构。

万方数据

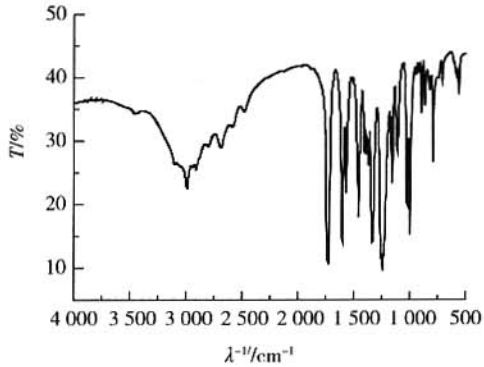


图 2　化合物①的 IR 谱图

Fig. 2　IR of compound ①

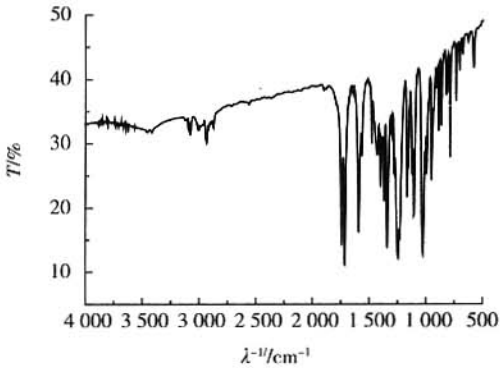


图 3　化合物②的 IR 谱图

Fig. 3　IR of compound ②

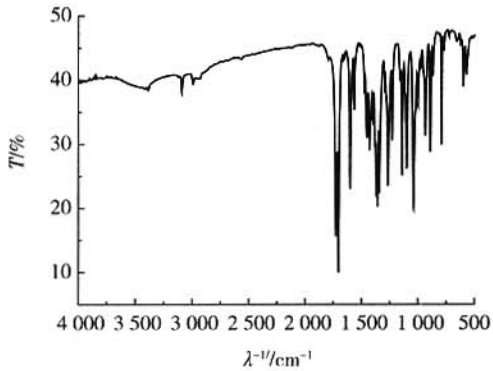


图 4　化合物③的 IR 谱图

Fig. 4　IR of compound ③

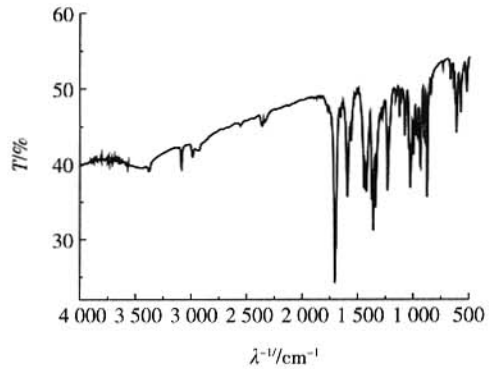


图 5　化合物④的 IR 谱图

Fig. 5　IR of compound ④

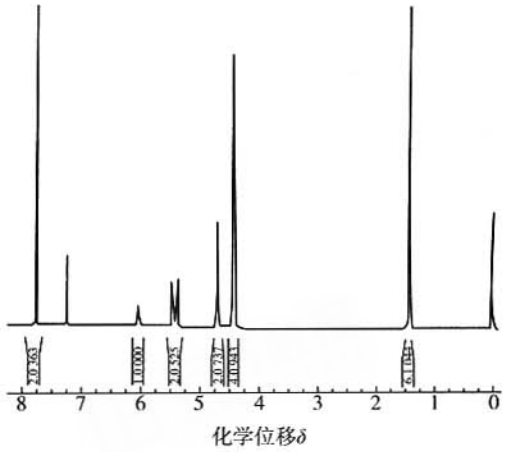


图 6　化合物②的 ^{1}H - NMR 谱图

Fig. 6　^{1}H - NMR of compound ②

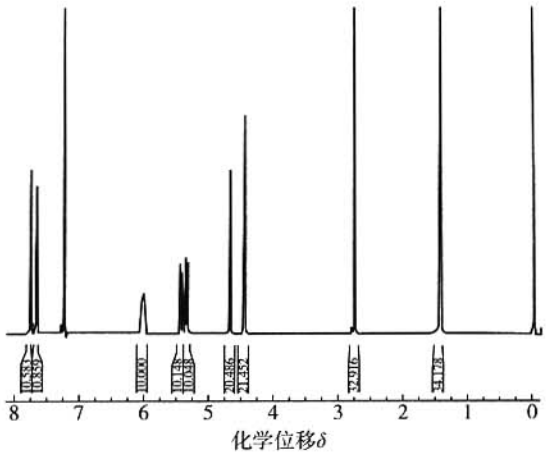


图 7　化合物③的 ^{1}H - NMR 谱图

Fig. 7　^{1}H - NMR of compound ③

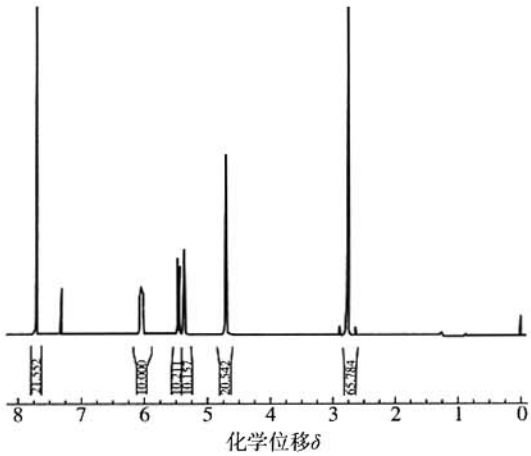


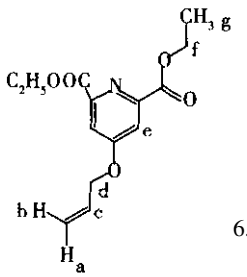
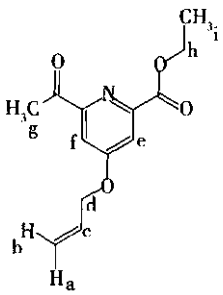
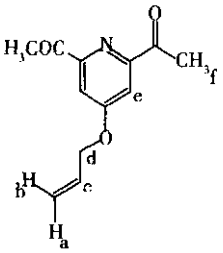
图 8　化合物④的 ^{1}H - NMR 谱图

Fig. 8　^{1}H - NMR of compound ④

万方数据

表 1 化合物②、③和④的 ^{1}H－NMR 数据

Table 1 ^{1}H－NMR Data of compounds ②, ③ and ④

结 构	^{1}H－NMR			
	化学位移	峰重数	H 数	归属
	1.45	*t*	6	g
	4.47	*q*	4	f
	4.70	*d*	2	d
	5.38	*d*	1	a
	5.48	*d*	1	b
	6.00 ~ 6.08	*m*	1	c
	7.79	*s*	2	e
	1.45	*t*	3	i
	2.78	*s*	3	g
	4.50	*q*	2	h
	4.70	*d*	2	d
	5.36	*d*	1	a
	5.45	*d*	1	b
	6.00 ~ 6.07	*m*	1	c
	7.68	*q*	1	f
	7.78	*q*	1	e
	2.76	*s*	6	f
	4.70	*d*	2	d
	5.34	*d*	1	a
	5.43	*d*	1	b
	6.00 ~ 6.06	*m*	1	c
	7.70	*s*	2	e

2.2 反应条件对产物收率的影响

由化合物②合成化合物③、④的过程中，残余乙醇、催化剂乙醇钠与化合物②的摩尔比、溶剂乙酸乙酯等对产物收率的影响如表 2 所示。

当催化剂乙醇钠中含有少量乙醇时，得到产物极少（实验 1）；而当乙醇得到完全脱除时，化合物③的收率显著提高（实验 2）。化合物③、④的 Claisen 酯缩合反应[7] 中，乙醇为产物之一，可逆反应初期的残余乙醇，阻碍了乙醇钠与乙酸乙酯反应生成活性的碳负离子，从而影响了缩合反应的进行。因此在后续的实验中乙醇钠粉末均在真空中干燥 8 h 以上。作为比较，实验 6 的缩合反应中采用减压蒸发操作，结果产物收率提高，表明脱除反应中生成的乙醇，使可逆反应向右进行，提高了产物收率。

当控制乙醇钠与化合物②的摩尔比为 0.9∶1 时，仅得到化合物③，收率为 12%（实验 2）。随着摩尔比的提高，化合物③的收率逐渐下降，化合物④的收率逐渐提高；当控制摩尔比为 5∶1时，仅得到化合物④，收率为 36.1%（实验 5）。这表明化合物②的两个乙酯基的反应平衡常数相差较大，反应具有选择性。当产生的碳负离子与化合物②的摩尔比接近 1 时，化合物②的一个乙酯基优先缩合成 β－酮基酯；当产生的碳负离子过量时，化合物②的第二个乙酯基开始缩合，形成化合物④。

在化合物③和④的合成过程中，乙酸乙酯既作为溶剂，同时参与反应，这样减少了其他试剂的使用，与文献[5] 报道的有机锂催化反应相比，合成过程条件温和，步骤简单，可以选择性合成化合物③和④。另一方面，与实验 3 的结果相比较，当改变乙酸乙酯溶剂用量（实验 4）时，产物收率并没有明显变

表 2 乙醇钠与化合物②的摩尔比对产物和收率的影响

Table 1 Influence of molar ratio between EtONa and compound ② to the products and the yields

实验编号	反应物			收率/%	
	n(乙醇钠)/mmol	*n*(化合物②)/mmol	*V*(乙酸乙酯)/mL	化合物③	化合物④
1	4.40	4.70	10	微量	－
2	4.40	4.70	10	12.0	－
3	14.12	4.70	10	3.42	22.5
4	14.12	4.70	25	3.50	22.6
5	24.56	4.70	25	－	36.1
6	24.56	4.70	25	－	42.6

实验 1：乙醇钠中含有乙醇；实验 6：反应后期采用减压蒸发，脱除反应中生成的乙醇。

万方数据

化,表明在 14 h 的反应时间条件下,乙酸乙酯的过量程度对产物收率几乎没有影响。

3 结　论

笔者采用 Claisen 酯缩合方法合成了两种吡啶环 4 位烯丙氧基取代的乙酰基吡啶化合物,并经红外和核磁共振分析确认了结构。实现了以白屈氨酸为起始原料,通过调整乙醇钠与反应物②之间的摩尔比,控制合成了单、双乙酰基吡啶化合物③和④。结果表明,乙醇钠是影响产物形成的关键因素,当实验中乙醇钠和化合物②的摩尔比 0.9∶1 时,化合物③为主产物,当摩尔比为 5∶1 时,化合物④为主产物。值得一提的是,化合物③为首次报道合成。这种乙酰基吡啶化合物,可用于一系列新型单亚胺希夫碱的合成。

参考文献:

[1] Mantlo N B, Chakravarty P K, Ondeyka D L, et al. Potent, orally active imidazo[4,5-*b*] pyridine-based angiotensin II receptor antagonists[J]. J Med Chem, 1991, 34 (9):2919 - 2922.

[2] Seitzberg J G, Dissing C, Sotofte I, et al. Design and synthesis of a new type of ferrocene-based planar chiral DMAP analogues: a new catalyst system for asymmetric nucleophilic catalysis[J]. J Org Chem, 2005, 70 (21):8332 - 8337.

[3] Scovill J P, Klayman D L, Franchino C F. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones:4. Complexes with transition metals as antimalarial and antileukemic agents[J]. J Med Chem, 1982, 25 (10): 1261 - 1264.

[4] Bianchini C, Lee H M. Cyclopropanation of styrene with ethyl diazoacetate catalyzed by chiral and achiral ruthenium 2,6-bis(imino) pyridyl complexes[J]. Organometa, 2000, 19:1833 - 1840.

[5] Kim I, Han B H, Ha C S, et al. Preparation of silica-supported bis (imino) pyridyl iron (II) and cobalt (II) catalysts for ethylene polymerization[J]. Macromolecules, 2003, 36 (18):6689 - 6691.

[6] Dumont A, Jacques V, Desreux J F. New synthons for the synthesis of lanthanide containing macrocyclic schiff bases featuring substituents available for tethering[J]. Tetrahedr, 2000, 56:2043 - 2052.

[7] 邢其毅,徐瑞秋,周政, 等. 基础有机化学[M]. 第 2 版. 北京:高等教育出版社,1993.

Synthesis of 4 -(allyloxy) - 6 - acetyl - 2 - carbethoxypyridine and 4 -(allyloxy) - 2,6 - diacetylpyridine

GUO Xiang-qian, YANG Gang, JIN Wan-qin, XU Nan-ping

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

Abstract: Acetyl-pyridine is an important precursor for the synthesis of Schiff-Base ligands. 4 - hydroxyl - 2, 6 - dicarbethoxypyridine was synthesized from chelidamic acid through the esterification reaction. The compound reacted with allyl bromide to give 4 - allyloxy - 2,6 - dicarbethoxypyridine. Catalyzed by EtONa, The product reacted with ethyl acetate through the Claisen condensation. When the molar ratio of EtONa to 4 - allyloxy - 2,6 - dicarbethoxypyridine was approximately 0.9∶1, only 4 - allyloxy - 6 - acetyl - 2 - carbethoxypyridine was obtained. When the molar ratio was 5∶1, the final obtained product was only 4 - allyloxy - 2,6 - diacetylpyridine. To the best of our knowledge, it is for the first time reported that the synthesis of 4 - allyloxy - 6 - acetyl - 2 - carbethoxypyridine.

Key words: chelidamic acid; control synthesis; acetyl - pyridine

万方数据