

对羟基苯乙酮及其类似物的烷羰 C—C 键的断裂

高 鹏 利 群 王世玉 唐恢同 张 滂*

(北京大学化学与分子工程学院 北京 100871)

摘要 甲基、乙基、正丙基和苄基对羟基苯乙酮和 6-羟基四氢萘-1-酮经证实合成乙二醇缩酮的条件下发生烷羰 C—C 键的断裂, 而对羟基二苯酮、对羟基苯异丁酮和 5-羟基-1-茚酮却不发生这一断键反应。经推论这一断键反应首先是发生羟醛缩合, 继以在酚羟基参与下引发烷羰 C—C 键断裂的; 还应指出, 也是由于对位羟基的参与, 这些烷基对羟基苯乙酮不形成它们的乙二醇缩酮。

关键词 邻基参与, 酚羟基参与, 羟醛缩合, 烷羰 C—C 键断裂

A Novel Scission of Alkyl - Carbonyl C—C Bond by Alkyl *p* - Hydroxyphenyl Ketones

GAO Peng LI Qun WANG Shi - Yu FANG Hui - Tong ZHANG Pang*

(College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing, 100871)

Abstract Methyl, ethyl, *n*-propyl, and benzyl *p*-hydroxyphenyl ketones and 6-hydroxy-1-tetralone are shown under the condition of ethylene ketal formation to undergo alkyl-carbonyl C—C bond scission, but not with *p*-hydroxy-benzophenone, *p*-hydroxyisobutyrophenone, and 5-hydroxy-1-indanone. It is suggested that the scission is preceded by an aldol condensation, followed by a phenolic hydroxyl participation with scission of the C—C in the β -hydroxy-ketone formed. It should be noted that the participation by phenolic hydroxyl is also the cause of nonformation of ethylene ketals by those ketones mentioned.

Keywords neighbouring group participation, phenolic hydroxyl participation, aldol condensation, alkyl-carbonyl C—C bond scission

1 结果与讨论

前曾报道一个不寻常的发现^[1], 即对羟基苯乙酮及其链上取代的衍生物如 4-氯和 4-羟基衍生物和 3-(对羟基苯甲酰基)丙酸等在常用的乙二醇缩酮的合成条件, 例如在苯中与乙二醇和催化量的对甲苯磺酸回流加热和脱水的情况下, 意外地竟不

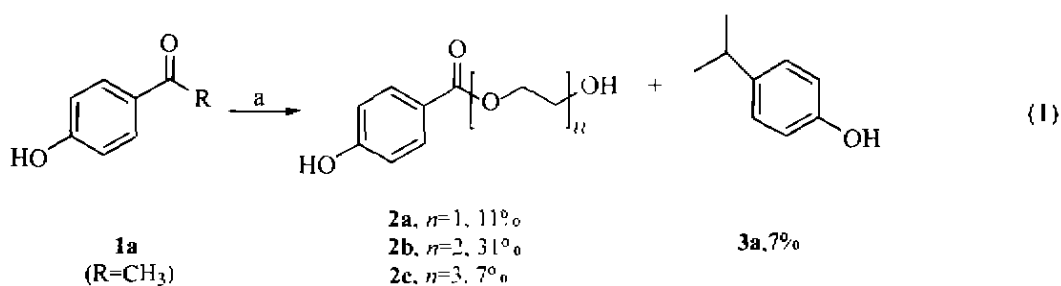
形成所期望的缩酮。

首先对母体对羟基苯乙酮(1a)在上述反应下以薄层层析跟踪反应察见发生了烷羰 C—C 键的断裂; 反应甚慢, 完成需要 96 h, 反应产物经氧化硅柱色层分离了四个化合物(式 1), 分别为乙二醇(2a)、二乙二醇(2b)和三乙二醇(2c)单对羟基苯甲酸酯和对异丙基苯酚(3a), 并给出了相应的产率。

* E-mail: p.zhang@chem.pku.edu.cn

收稿日期: 2001-06-18, 定稿日期: 2001-08-27, 国家自然科学基金(29132032)和国家教育委员会博士学科基金(132750687)资助项目

(Received June 18, 2001. Accepted August 27, 2001)



a. 反应条件: $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH, TsOH, PhH}$, 和回流

对相关的对羟基烷基酮 (**1b** ~ **1g**) 进行了同样的反应, 只分离鉴定了主要断裂产物二乙二醇酯 **2b** 的产率和反应的时间 (表 1). 当烷基增长时, 羟基苯甲酸酯 **2b** 的产率迅速降低, 特别是 α -碳为二级或苯基时则完全不发生断键, 但苄基是一例外, 原因显然是受到苯基的活化所致.

表 1 烷基 C—C 键的断裂

Table 1 Scission of alkyl-carbonyl C—C bonds

酮 1	反应时间 (h)	酯 2b 产率 (%)
1b , R = Et	96	22 ~ 24
1c , R = <i>n</i> -Pr	168	16 ~ 18
1d , R = <i>i</i> -Pr	432	0
1e , R = <i>n</i> -C ₇ H ₁₅	286	1
1f , R = Ph	96	0
1g , R = CH ₂ Ph	96	21

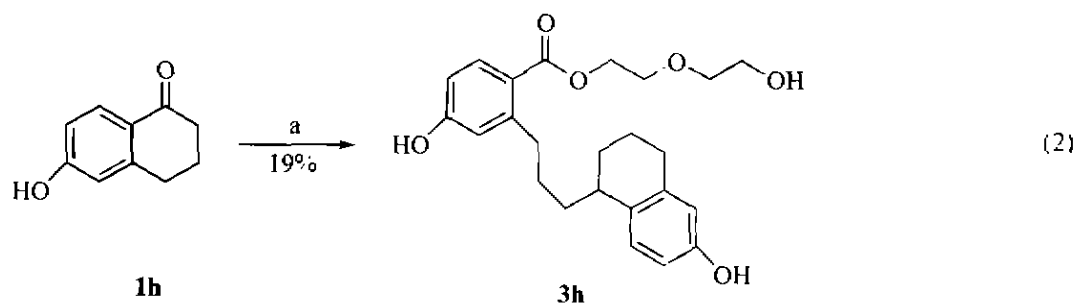
1a, **1b** 和 **1i** 相应见式 1, 2 和 3

我们的报道与 Grözinger 和 Hess 报道的结果有

所不同, 它们的结果是对羟基苯乙酮发生乙酰基的消去, 得到 33% 产率的苯酚^[2]. 两组报道的差异可能与反应条件有关, 两者均以苯为溶剂, 而加拿大作者的对甲苯磺酸的用量比我们多到 2.5 倍左右, 应当指出过去已有报道相似的去乙酰基化的事例^[3-6]. 再者, 应用我们的反应条件可以使 2,4-二羟基苯乙酮去乙酰基化并得到 83% 产率的间苯二酚.

经实验证实, 乙二醇对断键反应是必要的, 换以乙醇、2-甲氧基乙醇或二乙二醇都不能代替乙二醇的作用, 而 1,3-丙二醇和甘油虽有一些作用, 但效果远不如乙二醇, 后者在断键中所起的作用还有待阐明, 此外, 异构的邻羟基苯丁酮在断键条件下则完全保持稳定.

我们又进一步对两种环型的对羟基苯酮, 6-羟基四氢萘-1-酮 (**1h**) 和 5-羟基二氢茚-1-酮 (**1i**) 探测了它们的断键行为, 结果是环酮 **1h** 生成 2-取代的对羟基苯甲酸的单二乙二醇酯 **3h** (式 2), 经分离为 41% 产率结晶的三对硝基苯甲酸酯.



二氢茚酮在相同的反应条件下经过羟醛缩合三聚 (式 3) 为对称的三 (2-羟基茚并) 苯 (**3i**), 并直接分离为高达 500℃ 尚不熔融并保持稳定的晶体, 产率达到 85%.

从上述环酮的反应行为看来, 显然是从酸催化的羟醛缩合开始的, 然后在对位酚羟基的参与下和

酸催化消除苄位羟基而发生 C—C 键的断裂. 因此, 对羟基苯乙酮 (**1a**) 的断键过程被推定为图 1 所示: 羟基酮 **1a** 经羟醛缩合而生成羟酮 **4a**, 在对位羟基参与和酸催化下脱除羟基, 如弧形箭头所示而引发断键而生成苯醌烯酮 (**5a**) 和对羟基异丙烯苯 (**6a**). 前者可与水或与乙二醇加成分别生成对羟基苯甲酸

或乙二醇的羟基苯甲酸单酯(2a), 但后者也可以由酯化而形成. 单酯 2a 在酸化下可以形成环型锌盐^[7,8]遭受乙二醇进攻而生成二乙二醇对羟基苯甲酸单酯(2b). 三乙二醇对羟基苯甲酸单酯(2c)看来是反应中产生的少量二乙二醇与锌盐反应而形成

的. 将对羟基苯甲酸与乙二醇在苯中和对甲苯磺酸存在下回流加热 48 h 分离得到三种酯 2a ~ 2c 的产率分别为 14%, 54% 和 5% 足以支持这一机制, 至于对羟基异丙烯苯(6a)转化成对羟基异丙苯(3a)的缘由还不清楚.

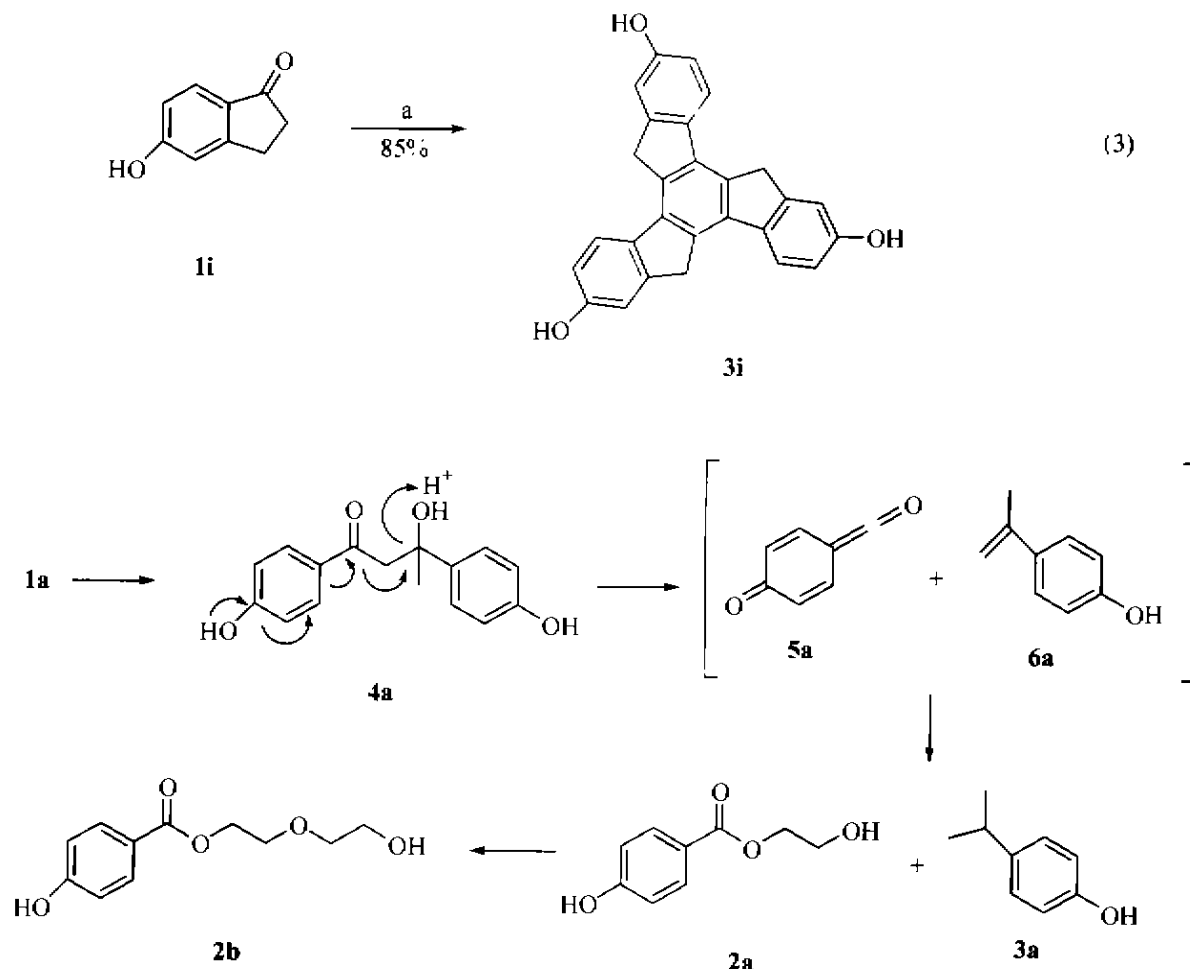


图 1 对羟基苯乙酮(1a)的烷羰 C—C 键的断裂过程

Fig.1 The alkyl-carbonyl C—C bond scission of *p*-hydroxyacetophenone (1a)

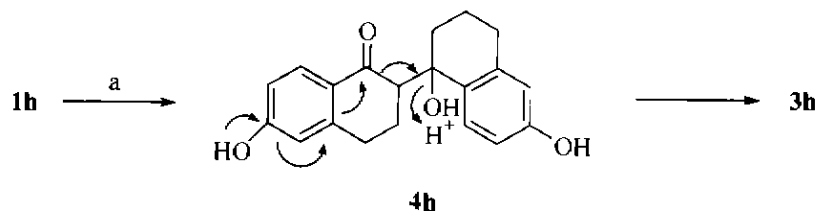


图 2 6-羟基四氢萘-1-酮(1h)的 C—C 键断裂(4h)

Fig.2 The scission of C—C bond (4h) by 6-hydroxy-1-tetralone (1h)

因此, 6-羟基四氢萘-1-酮(1h)的断键(式 2)的中间体是由羟醛缩合所形成的 β -羟基酮 4h. 并以弧形箭头所示的电子转移而裂解为 2-取代的

对羟基苯甲酸酯(3h; 图 2). 这一反应为断键过程提供了有力的证据. 5-羟基二氢茚-1-酮(1i)的三聚(式 3)则是一个已知甲基酮所共有的反应. 一个

例子就是苯乙酮在多聚磷酸作用下缩合生成的三苯基苯^[9].

综上所述,对羟基苯乙酮及其类似物不形成缩酮及其发生羟醛缩合所形成的羟酮发生烷羰 C—C 键的断裂都是由于对位羟基参与所致,而邻位羟基无此作用.关于取代的对羟基苯乙酮的若干特征性反应行为将另文发表.

2 实验部分

溶剂均经过纯制、干燥和蒸馏, TLC 和柱层析分别使用青岛海洋化工厂生产的 GF₂₅₄ (60 型) 和柱层析硅胶 (200~300 mesh). 溶剂蒸发用旋转蒸发仪和水泵减压, 水浴保持在 40~50℃. 在微量熔点仪上测定熔点, 熔点和沸点均未作校正. 红外光谱使用 Nicolet FT-750 光电仪, ¹H NMR 和 ¹³C NMR 使用 Bruker ARX-400 核磁共振仪和以四甲硅烷为内标. 质谱使用 VG-ZAB-H5. 干燥使用无水硫酸钠.

2.1 对羟基苯乙酮(1a)的烷羰 C—C 键的断裂(以下简称断键)

在 100 mL 磨口圆底烧瓶中, 依次投入 2.72 g (20 mmol) 对羟基苯乙酮, 0.38 g (2 mmol) 对甲苯磺酸单水合物, 22.6 mL 乙二醇和 40 mL 苯, 附加分水装置^[10], 在油浴控温和电磁搅拌下加热回流分水, 同时以 TLC 跟踪原料的消失. 反应过程中, 溶液体系呈深紫色. 反应完成需时 96 h, 分水 8.0 mL. 冷却后, 加入 20 mL 5% 碳酸氢钠溶液, 以乙酸乙酯四次各 50 mL 提取(下同). 合并提取液以 5% 碳酸氢钠洗涤至 pH=7~8, 继以饱和食盐水洗至中性, 以无水 MgSO₄ 干燥后浓缩至干, 得约 6 g 的粘稠物. 取 2.8 g 反应物以 12 g 硅胶 (10~40 μm) 拌匀, 在装有 150 g 硅胶的柱 (3.5×40 cm) 上进行层析, 用 7:3 乙酸乙酯-石油醚 (30~60℃) 洗脱, 得五个色带. 色带 I、II 和 III 分别为三乙二醇 (2c)、二乙二醇 (2b) 和乙二醇 (2a) 单对羟基苯甲酸酯, 色带 IV 和 V 主要是对羟基异丙苯 (3a). 它们的数据如下:

酯 2a: 0.2 g, 收率 11%, 无色油状物; 在 2.5 mL 无水吡啶中与 2.5 mL 苯甲酰氯回流加热 5 min, 倒入水中, 以乙酸乙酯提取和洗涤后干燥 (MgSO₄), 滤液浓缩得产物 2.9 g. 在硅胶柱上层析, 以 1.5:8.5 乙酸乙酯-石油醚 (30~60℃) 洗脱, 结晶为白色粉末状晶体, m. p. 124.5~125.5℃, *M_r* = 390.4, ¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.61 (m, 4H, 2×CH₂), 7.2~7.3 (m, 14H, ArH). IR (KBr) ν: 1750, 1720, 1612, 1308,

1276, 1224, 1124, 1076, 1076, 708 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₂₃H₁₈O₆: C 70.8, H 4.7; found C 71.0, H 4.6; MS (EI): 390 (M⁺).

酯 2b: 0.7 g, 收率 31%. 如酯 2a 制取其二甲苯酸酯, 自乙酸乙酯-苯中重结晶得无色晶体, m. p. 94.0~95.0℃. 质谱: C₂₅H₂₂O₇, *M_r* = 434.4, MS (EI): 434 (M⁺). ¹H NMR (CDCl₃), 二维 cosy 谱: 4.1~4.7 的交叉峰指示分子中存在 OCH₂CH₂O 部分结构. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.62 (d, 4H, 2×CH₂), 3.60~4.42 (m, 4H, 2×CH₂), 6.85~7.97 (m, 4H, ArH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 166.2, 165.4, 164.3, 154.5, 133.7, 132.8, 131.1, 131.0, 129.8, 129.4, 128.9, 128.5, 128.2, 127.4, 121.6, 69.0, 68.9, 63.9, 63.8. IR (KBr) ν: 1750, 1720, 1300, 1065 cm⁻¹.

酯 2c: 油状物, 0.1 g, 收率 3.7%. 质谱: C₁₃H₁₈O₆, *M_r* = 270.1, MS (EI): 270 (M⁺).

对羟基异丙苯 3a: 合并色带 IV 和 V, 1.2 g, 溶于 5 mL 无水吡啶中, 加入 4.6 g 对硝基苯甲酰氯, 回流加热 5 min. 按以上程序处理得 3 g 浓缩物, 在硅胶 (300 g) 柱上分离, 以 1:11 乙酸乙酯-石油醚 (30~60℃) 洗脱, 得三个组分, 经鉴别其中第一个组分自四氯化碳-石油醚结晶为浅黄色晶体者为对羟基异丙苯对硝基苯甲酸酯, m. p. 90~90.6℃. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.2~1.3 (d, 6H, 2×CH₃), 2.7~3.2 (m, 1H, CH), 7.0~7.3 (m, 4H, ArH), 8.5 (s, 4H, ArH) 确定了它的结构. IR (KBr) ν: 3000, 1732, 1608, 1536, 1516, 1356, 1280 cm⁻¹; 质谱分析: C₁₆H₁₅NO₄, *M_r* = 285.1, MS (EI): 285 (M⁺). 另两个结晶组分经 ¹H NMR 等光谱鉴定分别为苯酚和对羟基苯乙酮的对硝基苯甲酸酯.

2.2 表 1 中所引六个烷基对羟基苯乙酮 (1b~1g) 的断键

反应均按对羟基苯乙酮 (1a) 的实验程序进行, 只分离测定了对羟基苯甲酸二乙二醇单酯 (2b) 的量.

2.3 6-羟基四氢萘-1-酮 (1h) 的断键

0.81 g (5.0 mmol) 羟基酮 1h, 0.95 g (5.0 mmol) 对甲苯磺酸单水合物, 10 mL 乙二醇在 30 mL 苯中按 1a 的反应程序回流加热分水 168 h (TLC 跟踪), 溶液由粉红转为棕红, 分出水 3.4 mL, 经处理得 2 g 反应物. 经硅胶柱分离得主要产物 3h, 油状物, 0.2 g, 收率 19%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.25~3.00 (m, 13H, 脂链和脂环上的 CH 和 CH₂ 等), 3.57 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 3.70~4.30 (m, 4H, CO₂CH₂CH₂O), 6.36

~7.57(m, 6H, ArH).

在无水吡啶中以对硝基苯甲酰氯按前法制备酯 3h 的三对硝基苯甲酸酯, 经硅胶柱层析, 并在乙酸乙酯-石油醚(60~90℃)重结晶为白色晶体, m. p. 176~178℃; $M_r = 861.81$; Anal. Calcd for $C_{45}H_{39}N_3O_{15}$: C 62.7, H 4.6, N 4.9; found C 62.9, H 4.5, N 4.9.

2.4 5-羟基二氢茚-1-酮(1i)的三聚反应

1.48 g (10.0 mmol) 1i, 1.9 g (10.0 mmol) 对甲苯磺酸单水合物, 20 mL 乙二醇在 40 mL 苯中回流加热分水, 反应溶液逐渐呈深红色, 并有絮状物析出, 96 h 反应完成, 分水 3.5 mL, 冷却, 加入 5% 碳酸氢钠溶液, 滤出沉淀物, 水洗后干燥, 得 1.3 g, 收率 95% 以上, 不溶于乙酸乙酯、氯仿、乙醇、甲醇和水中, 易溶于 DMF 和 DMSO. 从 DMF-H₂O 中重结晶得 1.1 g 黄色针晶, 收率 85%, 加热到 500℃ (温度计极限) 不熔, 但保持稳定. $M_r = 390.4$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.11(s, 6H, 脂环 CH₂), 6.82~7.76(m, 9H, ArH), 9.46(s, 3H, 酚 OH); D₂O 交换后酚羟基消失. IR(KBr) ν : 3410(强, 酚羟基), 1620~1400(苯环骨架振动) cm^{-1} ; Anal. Calcd for $C_{27}H_{18}O_3$: C 82.4, H 4.6; found C 83.0, H 4.7.

本文为“庆祝邢其毅教授九十华诞暨执教六十年”征文

References

- 1 Li, Q.; Zhang, P. *Acta Chim. Sinica*, **1990**, *48*, 913 (in Chinese).
- 2 Grützinger, K.; Hees, F. *Synthesis*, **1977**, 411.
- 3 Finnegan, R. A.; Morris, M. P.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 1180.
- 4 Campbell, N.; Thomson, A. *Proc. R. Soc. Edinburgh, Sect. A*, **1970**, *68*(3), 245.
- 5 Hill, P.; Short, W. F. *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1123.
- 6 Royer, R.; Bachelet, J. P.; Demerseman, P. *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1973**, (2)(Pt.2), 611.
- 7 Meerwein, H.; Bodenbenner, K.; Bomer, P.; Kunert, F.; Wunderlich, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *632*, 38.
- 8 Meerwein, H.; Hederich, V.; Morschel, H.; Wunderlich, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *635*, 1.
- 9 Odell, A. F.; Hines, C. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1913**, *35*, 81.
- 10 Bagrove, D. E.; Brown, J. F. Jr.; Clapp, L. B. *Org. Synth. Coll.*, *4*, 372.
- 11 Cope, A. C.; D'Addieco, A. A.; Whyte, D. E.; Glickman, S. *A. Org. Synth. Coll.*, *4*, 235.

(Ed. CHENG Biao)

(DONG Hua - Zhen)