

4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮的合成

侯忠林, 胥秀英, 丁锐, 郑一敏*, 赵莎, 李游

重庆理工大学, 重庆

收稿日期: 2022年6月16日; 录用日期: 2022年9月1日; 发布日期: 2022年9月9日

摘要

通过3-戊酮和2-甲基戊醛的羟醛缩合反应, 建立了4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮的高效合成方法。通过单因素实验考察了反应物配比、催化剂用量、反应时间、溶剂用量和反应温度对产率的影响, 结果表明, 最佳工艺条件为: n(3-戊酮): n(2-甲基戊醛): n(NaOH) = 5:1:0.5, 反应时间1.5 h, 反应温度75°C, 目标产物的产率为92.35%, HPLC质量分数为99.6%。本工艺具有步骤简洁、反应条件温和、反应时间短、收率高、成本低和污染少的优点, 适合工业化生产。

关键词

3-戊酮, 2-甲基戊醛, 4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮, 合成

Synthesis of 4,6-Dimethyl-4-nonen-3-one

Zhonglin Hou, Xiuying Xu, Rui Ding, Yimin Zheng*, Sha Zhao, You Li

Chongqing University of Technology, Chongqing

Received: Jun. 16th, 2022; accepted: Sep. 1st, 2022; published: Sep. 9th, 2022

Abstract

An efficient synthesis method of 4,6-dimethyl-4-nonen-3-one was established by a hydroxyl aldehyde condensation reaction of 3-pentenone and 2-methylpentanal. Through the single factor experiment, factors influencing the product yield are discussed: such as molar ratio of raw material, amount of catalyst, reaction time, amount of solvent and reaction temperature. The better conditions for this reaction have been established: n(3-pentanone): n(2-methylpentanal): n(NaOH) = 5:1:0.5, the reaction time is 1.5 h, the reaction temperature is 75°C, and the yield of the target product is 92.35%, and the HPLC mass fraction was 99.6%. The process has the advantages of simple steps, mild reaction conditions, short reaction time, high yield, low cost and less pollution, and it is suitable for industrial production.

*通讯作者。

Keywords

3-Pentanone, 2-Methylpentanal, 4,6-Dimethyl-4-nonen-3-one, Synthesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮是蚂蚁下颌骨腺体分泌的警戒信息素之一，在蚂蚁警报和防御行为方面具有重要作用[1] [2]。微量的 4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮能使大多数蚂蚁产生警戒行为和使地面上的蚂蚁出现掘洞行为[3]。将 4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮稀溶液放置于蚁巢附近，会导致蚁群发生疯狂的活动，强化攻击的行为。4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮在生产上可用于干扰蚁类的生活习性和控制蚂蚁危害[4] [5]。4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮具有 α,β -不饱和酮结构，在有机合成中有着广泛的应用，是香料、橡胶以及精细化工产品的重要原料或中间体[6]。它也是合成抗幽门螺杆菌喹啉酮类药物的关键中间体，喹啉酮类抗幽门螺杆菌药物具有高效、高选择性的优点[7]。幽门螺杆菌是世界上感染率最高的细菌之一，与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病密切相关，WHO/IARC 已将其定为 I 类致癌因子。4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮的合成国内尚未见报道[8] [9] [10]。国外 Bestmann [2]等报道通过 Wittig 反应得到(图 1)。

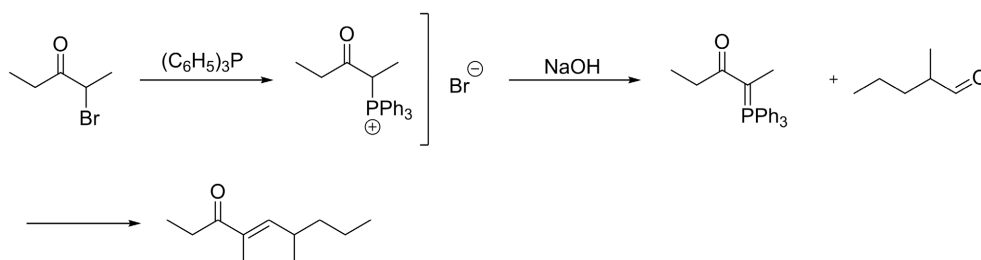


Figure 1. Synthesis of 4,6-dimethyl-4-nonen-3-one by Wittig Reaction

图 1. Wittig 反应合成 4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮

方案 1 以 2-溴-3-戊酮和三苯基膦反应，经碱化，再和 2-甲基戊醛进行 Wittig 反应得到。该工艺所需反应条件苛刻，需要用到危化品三苯基膦、成本高 2-溴-3-戊酮价格昂贵、反应时间长、收率低、污染大。

此外 Bestmann [2]还报道了做类似的 4,6-二甲基-4-辛烯-3-酮的合成(图 2)。

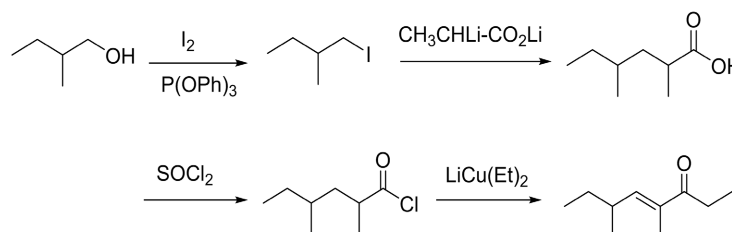


Figure 2. Synthetic route of 4,6-dimethyl-4-octen-3-one

图 2. 4,6-二甲基-4-辛烯-3-酮的合成路线

方案 2 以 2-甲基-1-丁醇为起始原料,在三苯氧磷催化下和碘反应,得到的碘化物在与二锂化物反应,生成的 2,4-二甲基己酸和二氯亚砷反应,得到 2,4-二甲基庚酰氯,再与铜酸二乙锂反应得到 4,6-二甲基-4-辛烯-3-酮。

该工艺同样存在反应条件苛刻需要用到有毒有害的 I_2 、 $SOCl_2$ 等物质、污染大需要用到重金属催化剂、反应步骤多,时间长、成本高、收率低。因此,开发一种高效、易工业化合成 4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮的新合成方法具有重要意义。

本文以 3-戊酮和 2-甲基戊醛通过 Aldol 反应在碱性条件下一步法合成 4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮,具有步骤简洁、反应时间短、收率高、成本低,污染少的优点,改进后的工艺路线更适合工业化生产(图 3)。

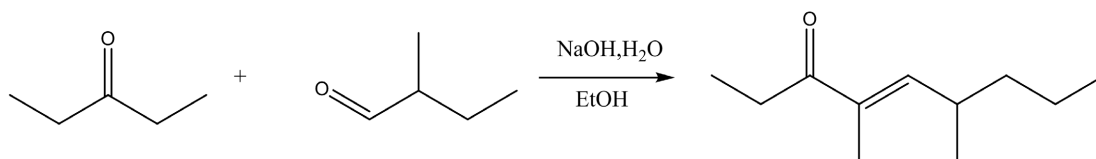


Figure 3. Synthetic route of 4,6-dimethyl-4-nonen-3-one

图 3. 4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮的合成路线

2. 实验部分

2.1. 仪器和试剂

数字型加热磁力搅拌器(泰坦);三用紫外分析仪(其林贝尔);超声波清洗器(泰坦);旋转蒸发仪(东京理化);真空干燥箱(Yamato);液相色谱质谱联用仪(岛津);BrukerDRX-400MHZ 核磁共振仪(Bruker)。

3-戊酮(GR, Adamas, 纯度 99%); 2-甲基戊醛(GR, Adamas, 纯度 95%); NaOH (GR, Greagent, 纯度 98% 片状); 乙醇(GCS, Adamas, 纯度 > 99.5%), 乙酸乙酯(ACS, Adamas, 纯度 > 99.5%); 无水 $NaSO_4$ 。

2.2. 实验步骤

在 500 mL 三颈圆底烧瓶中,依次加入 3-戊酮 52.890 mL (0.5 mol)和乙醇 85 mL,再将 NaOH 2 g (0.05 mmol)溶解于 30 mL 纯水中,然后缓慢加入进三颈瓶中,加热至 50℃ 反应 10 min,然后加入 2-甲基戊醛 12.376 mL (0.1 mol),加完后于 75℃ 回流 1.5 h, TLC 监测。反应结束后,待其冷却至室温,减压蒸馏除去过剩的乙醇溶液,将滤液倒入适量的纯水中,加入少量的盐酸调节 PH 至中性,再用乙酸乙酯萃取,然后用无水 $NaSO_4$ 干燥,旋蒸,干燥得到淡黄色液体。LC-MS (m/z): 169.18 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.36 (dd, $J = 9.7, 1.0$ Hz, 1H), 2.67 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.63~2.51 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.32 (dddd, $J = 19.8, 17.1, 9.2, 5.1$ Hz, 4H), 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 202.77, 147.89, 135.32, 39.16, 33.22, 30.33, 20.57, 19.97, 14.07, 11.49, 8.84。

3. 结果和讨论

3.1. 物料比对产率的影响

在 3-戊酮和 NaOH 摩尔比为 10:1,反应时间为 1.5 h,反应温度为 75℃,乙醇 85 mL 的条件下,改变 3-戊酮和 2-甲基戊醛投料的物料配比,考查其对目标产物产率的影响,结果见表 1。

Table 1. The effect of reactant molar ratio on the yield**表 1.** 物料配比对产率的影响

序号	n (3-戊酮): n (2-甲基戊醛)	产率/%
1	3:1	88.63
2	4:1	89.28
3	5:1	92.35
4	6:1	92.56
5	7:1	93.78

由表 1 可知, 目标产物的产率随着 3-戊酮和 2-甲基戊醛的物料配比增加而增长, 在 n (3-戊酮): n (2-甲基戊醛) 为 5:1 时增长率达到最大, 再增大物料配比对于产率的提升已经不再明显。因而选择物料配比为 5:1 进行下一组优化实验。

3.2. 催化剂的用量对产率的影响

在 3-戊酮和 2-甲基戊醛的摩尔比为 5:1, 反应时间为 1.5 h, 反应温度为 75°C, 乙醇 85 mL 的条件下, 改变 NaOH 和 3-戊酮投料的摩尔比, 考查其对目标产物产率的影响, 结果见表 2。

Table 2. The effect of catalyst dosage on the yield**表 2.** 催化剂的用量对产率的影响

序号	n (NaOH): n (3-戊酮)	产率/%
1	0.04:1	69.35
2	0.06:1	74.86
3	0.08:1	81.38
4	0.1:1	92.35
5	0.12:1	93.66

由表 2 可知, 目标产物的产率随着催化剂用量的增加而增长, 但当 n (NaOH): n (3-戊酮) = 0.1:1 以后, 产率的增长开始放缓。因此, 从经济成本来考虑, 选择 n (NaOH): n (3-戊酮) = 0.1:1 为适宜条件。

3.3. 反应时间对产率的关系

在 3-戊酮和 2-甲基戊醛的摩尔比为 5:1, NaOH 和 3-戊酮投料的摩尔比为 0.1:1, 反应温度为 75°C, 乙醇 85 mL 的条件下, 改变反应时间, 考查其对目标产物产率的影响, 结果见表 3。

Table 3. The effect of reaction time on the yield**表 3.** 反应时间对产率的影响

序号	反应时间/h	产率/%
1	0.5	79.36
2	1.0	84.91
3	1.5	92.35
4	2.0	94.21
5	2.5	94.37

由表 3 可知, 目标产物的产率随着反应时间的延长而增加, 在到达 1.5 h 后, 延长反应时间对于产率的提升已经影响不大, 因此最佳反应时间为 1.5 h。

3.4. 乙醇用量对产率的影响

在 3-戊酮和 2-甲基戊醛的摩尔比为 5:1, NaOH 和 3-戊酮投料的摩尔比为 0.1:1, 反应温度为 75℃, 反应时间 1.5 h 的条件下, 改变乙醇用量, 考查其对目标产物产率的影响, 结果见表 4。

Table 4. The effect of ethanol dosage on the yield

表 4. 乙醇用量对产率的影响

序号	溶剂量/mL	产率/%
1	75	81.35
2	80	85.95
3	85	92.35
4	90	92.21
5	95	91.73

由表 4 可知, 随着乙醇用量从 75 mL 增长到 85 mL, 目标产物的产率也在不断上升, 而当乙醇用量超过 85 mL 后, 产率反而开始降低, 可能的原因是当溶剂过量后, 反应原料和催化剂的浓度过低, 导致反应速率降低, 产率开始下降。因此, 从经济成本考虑, 乙醇用量最佳为 85 mL。

3.5. 反应温度对产率的影响

在 3-戊酮和 2-甲基戊醛的摩尔比为 5:1, NaOH 和 3-戊酮投料的摩尔比为 0.1:1, 乙醇用量为 85 mL, 反应时间 1.5 h 的条件下, 改变反应温度, 考查其对目标产物产率的影响, 结果见表 5。

Table 5. The effect of reaction temperature on the yield

表 5. 反应温度对产率的影响

序号	反应温度/℃	产率/%
1	55	80.92
2	65	84.45
3	75	92.35
4	85	93.63
5	95	91.37

由表 5 可知, 目标产物的产率随着反应温度的增加而增长, 但当温度达到 75℃ 以后, 产率的增长开始放缓, 而且当温度过高后悔伴随有其他副反应的发生, 导致产率降低。因此, 选择温度为 75℃ 为适宜条件。

4. 结论

本文对喹啉酮关键中间体 4,6-二甲基-4-壬烯-3-酮的合成进行了探索并得到了最佳合成条件: 以 3-戊酮和 2-甲基戊醛为起始原料, 在 $n(3\text{-戊酮}): n(2\text{-甲基戊醛}): n(\text{NaOH}) = 5:1:0.5$, 反应时间 1.5 h, 反应

温度 75℃ 的反应条件下, 目标产物的产率为 92.35%, HPLC 质量分数为 99.6%。本工艺具有步骤简洁、反应条件温和, 反应时间短, 收率高, 成本低, 污染少的优点, 适合工业化生产。

基金

重庆市科委重点项目涪陵区中药产业科技支撑示范工程协同管理创新与应用研究(CSTC2014zkjccxyyBX0034)。

参考文献

- [1] Das, B., Banerjee, J., Chowdhury, N., Majhi, A. and Holla, H. (2006) Remarkably Chemoselective Reduction of Unmodified Baylis-Hillman Adducts by $\text{InCl}_3/\text{NaBH}_4$: Application to the Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Alkenones Including Two Alarm Pheromones. *Synlett*, No. 12, 1879-1882.
- [2] Bestmann, H.J., Attygalle, A.B., Glasbrenner, J., Riemer, R., Vostrowsky, O., Constantino, M.G., Melikian, G. and Morgan, E.D. (1988) Pheromones, 65. Identification of the Volatile Components of the Mandibular Gland Secretion of the Ant *Manica Rubida*: Structure Elucidation, Synthesis, and Absolute Configuration of Manicone. *Liebigs Annalen der Chemie*, **1988**, 55-60. <https://doi.org/10.1002/jlac.198819880111>
- [3] 沈伟, 田伟生. 蚂蚁信息素(S)-(+)-Bishomomanicone 的合成[C]//中国化学会第 26 届学术年会有机化学分会论文集. 天津, 2008: 169.
- [4] 孙凌峰, 陈岩. 蚂蚁警戒信息素 4-甲基-3-庚酮的合成[C]//中国化学会第四届有机化学学术会议论文集. 昆明, 2005: 218.
- [5] Jarvis, A.P., Liebig, J., Hölldobler, B. and Oldham, N.J. (2004) Biosynthesis of the Insect Pheromone (S)-4-methyl-3-heptanone. *Chemical Communications*, **21**, 1196-1197. <https://doi.org/10.1039/B403186E>
- [6] Koltunov, K.Y., Walspurger, S. and Sommer, J. (2006) Selective, C,C-Double Bond Reduction of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Cyclohexane Using Zeolites. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **245**, 231-234. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.09.034>
- [7] 宋欣沛, 罗丽梅, 郑一敏. 喹啉酮类化合物抗幽门螺杆菌的构效关系研究[J]. 重庆理工大学学报(自然科学版), 2019, 33(7): 228-232.
- [8] Fischbach, W. and Malfertheiner, P. (2018) Helicobacter Pylori Infection. *Deutsches Ärzteblatt Internationa*, **115**, 429-436. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0429>
- [9] 杨伶俐, 徐帆, 李全秀. 幽门螺旋杆菌所致消化性溃疡治疗研究进展[J]. 中国医药导报, 2009, 6(7): 7-9.
- [10] Wroblewski, L.E. and Peek Jr. R.M. (2013) Helicobacter Pylori in Gastric Carcinogenesis: Mechanisms. *Gastroenterology Clinics of North America*, **42**, 285-298. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.006>