

3,5—二叔丁基—2,6二羟基苯甲酸的合成

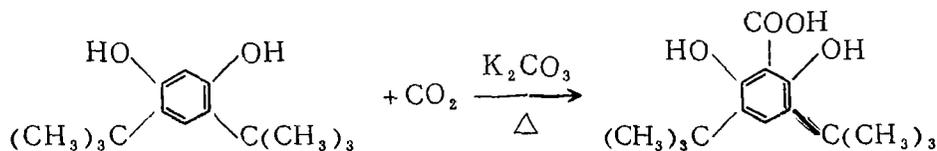
黄绍华 邱声祥* 方书农**

(食品科学系)

摘要 本文研究了3,5—二叔丁基—2,6—二羟基苯甲酸的合成。4,6—二叔丁基间苯二酚在一缩二乙二醇中可被二氧化碳羧化,反应条件温和,产率高于文献报导。

3,5—二叔丁基—2,6—二羟基苯甲酸可作为药物,高聚物的稳定剂以及染料中间体,在六十年代末国外已有报导^[1],七十年代后,该化合物及盐类,和酯类的合成及在医药、食品、化妆品、纺织品的防腐应用也有报道^[2、3、4]它在某些方面优于通常所采用的防腐剂如苯甲酸、山梨酸、对羟基苯甲酸酯及水杨酸等。使用该化合物或它的盐类只需极低的浓度(0.000.5%至0.05%之间)即可保持长时间有效,且毒性试验表明为低毒性物质^[3],因而可用于多种食品及化妆品的防腐。

据文献报导^[1、3、4],该化合物的合均采用4,6—二叔丁基间苯二酚为原料,在高温及碱性条件下通入二氧化碳,经Kolbe—Schmitt羧化反应引入羧基而制取。



反应在DMF溶液中进行,据报导产率为30%左右。采用甲醇钠,以二甲基乙酰胺为溶剂,产率接近60%,但甲醇钠、二甲基乙酰胺不易取得。

为提高产率,我们采用了一个新的溶剂—缩二乙二醇,使反应能在较温和的条件下进行,降低了反应温度,缩短了反应时间,产率提高到67%左右,产物经IR, H'NMR, MS, C, H分析等测试表明,羧化反应在预定位置上发生。

实验部分

4,6—二叔丁基间苯二酚(自制):由间苯二酚及叔丁醇经叔丁基化反应制备。M, P 120°—122°C

IR cm^{-1} (WFD—7G红外分光光度计)

3500, 2950, 1610, 1190, (与标准谱图相符)

*邱声祥 现中科院昆明植物研究所研究生。

**方书农 现杭州大学化学系研究生。

一缩二乙二醇、碳酸钾：试剂

在三颈烧瓶中加入10克4,6-二叔丁基间苯二酚，新灼烧过的碳酸钾3克以及溶剂一缩二乙二醇，连续通入干燥的二氧化碳以排除体系中部分氧，然后在油浴上加热至 $160^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ ，保持连续地通入干燥的二氧化碳六小时，反应完毕，反应物用水稀释、过滤，除去不溶物，滤液用盐酸酸化至PH为1—1.5，析出黄色沉淀物，经水洗干燥后即得粗产物。将粗产物用5%碳酸氢钠溶液溶解，滤去不溶物，滤液经活性炭脱色，然后用稀盐酸酸化至PH1—1.5，得到淡黄色的沉淀，过滤，沉淀物经真空干燥得到淡黄色粉末状晶体，即3,5-二叔丁基-2,6-二羟基苯甲酸，重8克，产率66.7%。

结果与讨论

反应产物3,5-二叔丁基-2,6-二羟基苯甲酸测试结果如下：

M、P $170.5^{\circ}\text{C}—172.5^{\circ}\text{C}$ （分解）（温度计未经校正）

文献值 173.5°C （分解）

碳氢分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 计算值C67.65%，H8.32%

实验值C67.33%，H8.31%

IR cm^{-1} （FTS—20E型红外光谱仪）

3441, 3198, 2958, 1689, 1427, 1222

H^1NMR （ CDCl_3 ）（ δ 值PPM、TMS）（图1）

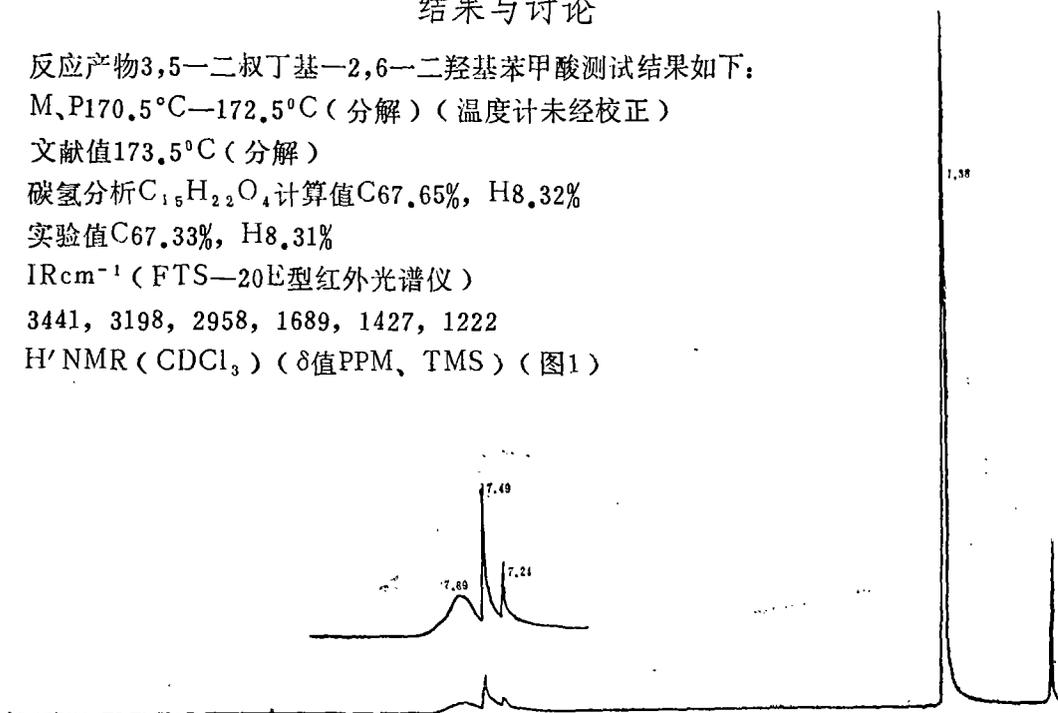


图1 H^1NMR 图

1.38（单峰18H），7.24（单峰1H），7.49（单峰2H）7.89（单峰1H）

MS（JMS—D300S质谱仪）（图2）

分子离子峰（ m/e ）266，基峰（ m/e ）233（ $\text{M}^+ - 15 - 18$ ）

主要裂片 $\text{M}^+ - 18$ （ H_2O ）， $\text{M}^+ - 15$ （ CH_3 ）

以上结果表明，分析结果与产物结构相符。

一、溶剂对底物活性的影响

Kolbe-Schmitt羧化反应的机理尚不完全清楚^[5]，但是，当苯环上有二个以上羟基时，酚的活性增大，羧化反应则易于在常压下进行。本反应底物4,6-二叔丁基间苯二酚苯环上除有二个羟基外，还有二个叔丁基，苯环上电子云密度增大，酚的活性也增大，以致可被弱的亲电试剂二氧化碳进攻而导入羧基，另一方面，由于二个叔丁基的庞大位阻，可以预料，羧基易于在体积较小的二个羟基之间导入。使用酚钾在非质子极性溶剂中反应，可提高酚氧

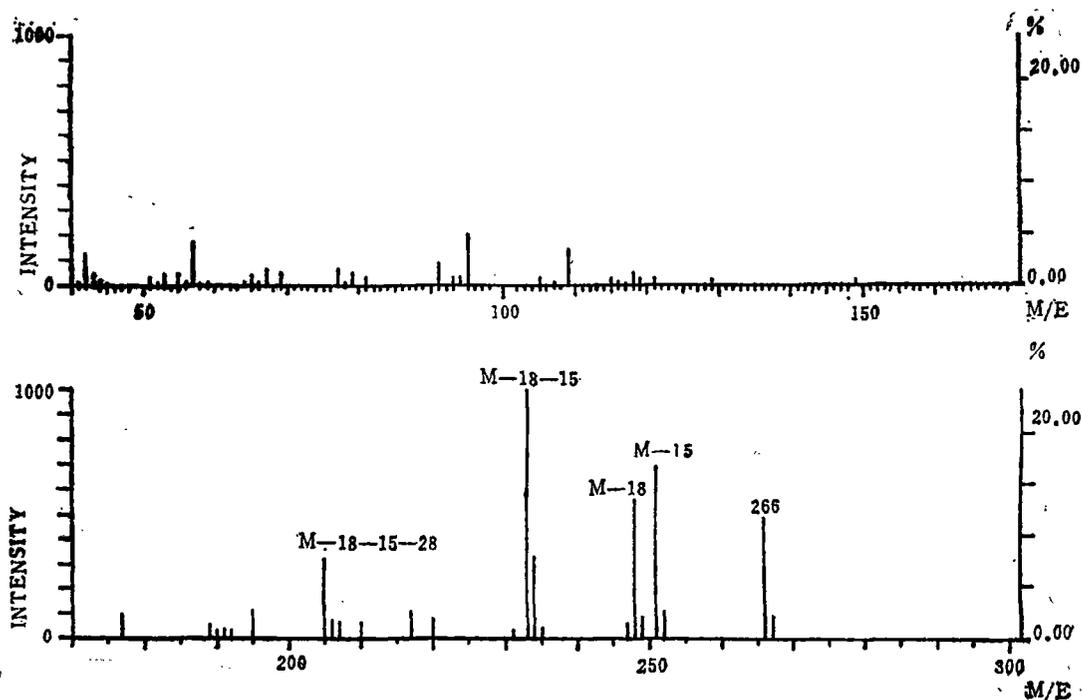


图 2 质谱图

负离子的活性,有利于反应进行,据文献报导,反应在二甲基甲酰胺(或二甲基乙酰胺)中进行。反应温度 180°C ,7小时反应产率尚不理想,我们认为这是由于二氧化碳为弱的亲电试剂,底物虽较为活泼,但二个叔丁基的位阻大,钾离子的离子半径也较大,二氧化碳分子的进攻不易,要提高本反应产率,必需进一步提高底物的活性。

近年来,以线性聚氧乙烯化合物作为相转移催化剂已在许多有机合成中得到广泛应用^[6-7]它具有类似冠醚的性质,可与金属离子有不同程度的络合,从而达到提高阴离子活性的目的。

在羧化反应中,底物酚的活性大小对反应的进行有显著的影响。不同溶剂对酚的活性也有一定影响。我们选用一缩二乙二醇为溶剂,一方面,由于其对底物及反应产物均有良好的溶解能力,同时由于其分子中的氧原子具有未公用电子对,可以单分子或多分子的形式对钾离子有一定程度的络合能力,而使酚氧负离子的活性有较大的提高,因而预测反应可在较温和的条件下进行。研究表明,我们采用一缩二乙二醇为溶剂,将反应温度降为 160°C ,反应时间缩短为6小时,产率可提高到67%左右。由于一缩二乙二醇化学稳定性好,毒性小,价格低廉,因而可用于实际生产。

二、温度对反应的影响

反应的温度对产量及产物的色泽有显著的影响,当反应温度低于 120°C 时,没有产物生成,这可能由于在较低温度下,底物活性不够,而使反应难以发生。在 160°C 反应时产率最高且色泽淡黄,当反应温度高于 180°C 时,产率下降,且色泽变深为棕黄色,我们认为这可能由于在反应体系中含有部分氧,多元酚在高温下氧化程度加剧,同时产物部分脱羧分解的原因。从表1可以看出温度对反应产量的显著影响。

表 1 温度的影响(反应时间6小时)

| 反应温度±2℃ | 120℃ | 140℃ | 160℃ | 180℃ |
|---------|------|------|------|------|
| *粗产物(克) | ~0 | 8.5 | 9.5 | 4.5 |

*粗产物中含有少量未反应的酚及水份

三、反应时间的影响

由于本反应底物苯环上有四个基团,特别是二个叔丁基位阻较大,同时二氧化碳为气态分子,且为弱亲电试剂,因而在常压上要发生羧化反应,除需有足够的活化能外,还需要有较长的反应时间以增加气液分子间的接触,加快反应速度,研究表明,本反应时间在6小时左右最佳,粗产物产量最好,如表2所示。

表 2 反应时间的影响(反应温度160℃)

| 反应时间(小时) | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
|----------|-----|-----|---|----|-----|
| 粗产物(克) | 6.5 | 9.5 | 6 | 5 | 4.9 |

从表2可以看出,反应时间继续增加,产量反而下降,我们认为,这可能由于反应时间过长,付反应增加,酚的氧化及产物分解的程度加剧而导致产量降低。

参 考 文 献

- [1] CA, Vol 72, P66634c
 [2] CA, Vol 80, 56460u.
 [3] Ger offen, 2,700,352.
 CA, Vol 87, P106754k.
 [4] Fr Patent, 2,058,409.
 [5] J March; "Advanced Organic Chemistry" 2nd ed.
 P497, McGraw-Hill Inc, New york (1977).
 [6] 黄宪, 黄志真: 化学试剂, 1, 20 (1985).
 [7] Tsutomu Sakakibara and Kazuyo Haraguchi, Bull, Chem, Soc, Jpn, 53,
 279-280 (1980)

Synthesis of 3,5-di-tert-butyl-2,6-di-hydroxybenzoic Acid

Huang Shaohua Qiu Shengxiang Fang Shunong

(Jiangxi University)

Abstract

The synthesis of 3,5-di-tert-butyl-2,6-di-hydroxybenzoic acid has been investigated and 4,6-di-tert-butyl-resorcinol is carboxylated by carbon dioxide in diglycol. Reaction conditions is mild, and the yield is higher than reported in literatures.