

3,5-二甲基苯酚合成工艺改进

周鹏程¹, 王博威^{1,2,3*}, 杨尚龙⁴, 李 阳^{1,3}, 闫喜龙^{1,2,3}, 陈立功^{1,2,3*}

(1. 天津大学 化工学院, 天津 300350; 2. 天津大学 浙江绍兴研究院, 浙江 绍兴 312300; 3. 天津功能精细化学品技术工程中心, 天津 300350; 4. 浙江龙盛集团股份有限公司, 浙江 绍兴 312368)

摘要: 以乙酰乙酸乙酯和乙醛为起始原料、无水碳酸钠为碱, 经过 Robinson 环合反应得到 4-乙氧羰基-3,5-二甲基-2-环己烯-1-酮, 收率为 95%。对无水碳酸钠体系催化的 Robinson 环合反应进行了应用拓展, 在该体系催化下, 脂肪醛和芳香醛底物均可转化为相应二取代环己烯酮产物。环合产物 4-乙氧羰基-3,5-二甲基-2-环己烯-1-酮经皂化脱羧过程可定量转化为关键中间体 3,5-二甲基-2-环己烯酮, 收率为 99%。将 3,5-二甲基-2-环己烯酮直接脱氢芳构化, 得到了目标产物 3,5-二甲基苯酚。采用 ¹HNMR 和 ¹³CNMR 对产物及中间体结构进行了表征。在本文建立的工艺条件下, 3,5-二甲基苯酚的总收率为 66%。该工艺适用于 3-甲基-5-丙基苯酚的合成, 具有一定的普适性。

关键词: 3,5-二甲基苯酚; Robinson 环合; 环己烯酮; 脱氢芳构化; 精细化工中间体

中图分类号: TQ243.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 06-1283-07

Improved synthesis of 3,5-dimethylphenol

ZHOU Pengcheng¹, WANG Bowei^{1,2,3*}, YANG Shanglong⁴,
LI Yang^{1,3}, YAN Xilong^{1,2,3}, CHEN Ligong^{1,2,3*}

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300350, China; 2. Institute of Shaoxing, Tianjin University, Shaoxing 312300, Zhejiang, China; 3. Tianjin Engineering Research Center of Functional Fine Chemicals, Tianjin 300350, China; 4. Zhejiang Longsheng Group Co., Ltd., Shaoxing 312368, Zhejiang, China)

Abstract: 4-Ethoxycarbonyl-3,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one was obtained in 95% yield via Robinson annulation of ethyl acetoacetate with acetaldehyde over anhydrous sodium carbonate. The Robinson annulation catalyzed by anhydrous sodium carbonate system was extended to diverse substrates. Under the catalysis of this system, both aliphatic aldehydes and aromatic aldehydes could be converted into corresponding disubstituted cyclohexenones. The cyclization product, 4-ethoxycarbonyl-3,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one could be almost quantitatively converted into key intermediate 3,5-dimethyl-2-cyclohexenone with 99% yield through saponification and decarboxylation. The targeting compound 3,5-dimethylphenol was obtained by direct dehydrogenation aromatization of 3,5-dimethyl-2-cyclohexenone. The structures of product and intermediates were characterized by ¹HNMR and ¹³CNMR. The total yield of 3,5-dimethylphenol was 66% under the synthesis route established in this paper. This process was suitable for the synthesis of 3-methyl-5-propylphenol and had certain universality.

Key words: 3,5-dimethylphenol; Robinson annulation; cyclohexanone; dehydrogenation aromatization; fine chemical intermediates

3,5-二甲基苯酚是重要的精细化工原料及中间体, 许多精细化学品都是通过 3,5-二甲基苯酚的氯化或酰化制得的^[1-3], 如图 1 所示。例如: 常用的消

毒剂 4-氯-3,5-二甲基苯酚^[4]、杀虫剂灭除威和治疗银屑病的药物阿维 A^[5-6]等。因此, 寻找一种高效的合成 3,5-二甲基苯酚的方法无疑是十分重要的。但

收稿日期: 2021-11-09; 定用日期: 2022-01-10; DOI: 10.13550/j.jxhg.20211139

基金项目: 国家自然科学基金 (21808161, 21978208); 中国博士后科学基金 (2020T130465)

作者简介: 周鹏程 (1996—), 男, 硕士生, E-mail: koala@tju.edu.cn。联系人: 王博威 (1986—), 男, 副教授, E-mail: bwwang@tju.edu.cn; 陈立功 (1962—), 男, 教授, E-mail: lgchen@tju.edu.cn。

是由于在苯酚的间位进行高选择性的亲电取代反应十分困难, 所以 3,5-二甲基苯酚的选择性合成极具挑战性^[7-9]。

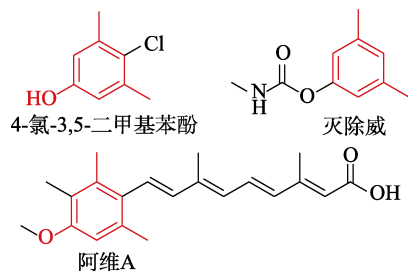


图 1 由 3,5-二甲基苯酚合成的药物

Fig. 1 Drugs synthesized from 3,5-dimethylphenol

目前, 工业上 3,5-二甲基苯酚主要合成方法是间二甲苯磺化碱熔法及异佛尔酮芳构化法。如图 2 所示, 间二甲苯磺化碱熔法^[10]是以间二甲苯为原料, 在高温下, 浓硫酸为磺化剂进行磺化反应生成 3,5-二甲基苯磺酸, 3,5-二甲基苯磺酸再经碱熔和酸化过程得到目标产物 3,5-二甲基苯酚。该工艺虽已成熟, 但使用酸碱量较大, 不仅对反应设备腐蚀严重, 还严重污染环境。异佛尔酮芳构化法^[11-15]如图 3 所示, 以异佛尔酮为原料, 在催化剂作用下进行芳构化反应生成 3,5-二甲基苯酚。该方法的原子利用率比较可观, 但反应温度较高 (普遍在 400 °C 以上), 而异佛尔酮在高温下可进行多种反应, 副产物中有均三甲苯、间甲苯酚、丙酮及双丙酮醇等, 反应选择性较低。鉴于目前 3,5-二甲基苯酚的工业合成方法存在反应条件苛刻、选择性低以及环境污染大等弊端。因此, 开发出反应条件温和、绿色高效的 3,5-二甲基苯酚制备工艺具有重要意义。通常, 酚类化合物可由环己烯酮通过脱氢芳构化过程得到^[16-19], 且该方法条件温和, 目标产物的选择性高。但目前通过 3,5-二甲基-2-环己烯酮脱氢芳构化的方法来合成 3,5-二甲基苯酚并未实现工业化, 主要原因是合成其关键中间体 3,5-二甲基-2-环己烯酮的方法收率较低^[20]。

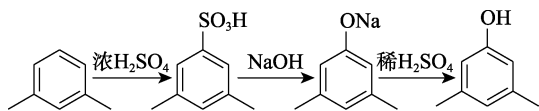


图 2 间二甲苯磺化碱熔合成 3,5-二甲基苯酚

Fig. 2 Synthetic route of 3,5-dimethylphenol by *m*-xylene sulfonation alkali melting

如图 4 所示, 本文拟采用 Robinson 环合反应, 首先合成得到 4-乙氧羰基-3,5-二甲基-2-环己烯-1-酮; 然后环合产物再经皂化脱羧过程得到关键中间体 3,5-二甲基-2-环己烯酮; 最后, 将中间体 3,5-二甲基-2-环己烯酮直接脱氢芳构化得到目标产物 3,5-

二甲基苯酚。本文所建立的合成工艺旨在提高中间体 3,5-二甲基-2-环己烯酮合成的收率以及探索出该中间体脱氢芳构化合成 3,5-二甲基苯酚的最适条件, 从而改进目前 3,5-二甲基苯酚的合成工艺。

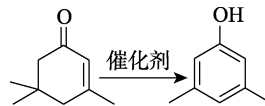
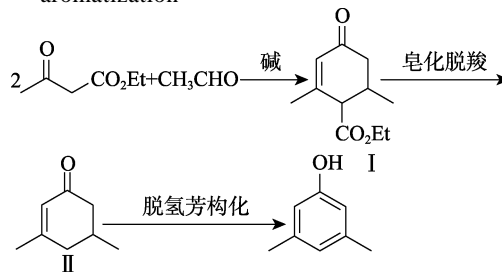


图 3 异佛尔酮芳构化合成 3,5-二甲基苯酚

Fig. 3 Synthetic route of 3,5-dimethylphenol by isophorone aromatization



注: Et 为 C₂H₅, 下同。

图 4 本文建立的 3,5-二甲基苯酚的合成路线

Fig. 4 Synthesis route of 3,5-dimethylphenol established in this paper

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

乙酰乙酸乙酯、乙醛溶液 (质量分数 40%)、无水碳酸钠、无水乙醇、NaOH、乙二醇, AR, 天津市津东天正精细化学试剂厂; 石油醚, AR, 上海泰坦科技股份有限公司; 浓硫酸 (质量分数 98%)、无水硫酸钠, AR, 天津市福晨化学试剂厂。所有试剂均未经进一步纯化, 实验中所用水均为去离子水。

AVANCE III HD 400 MHz 核磁共振波谱仪, 德国 Bruker 公司。

1.2 合成方法

1.2.1 4-乙氧羰基-3,5-二甲基-2-环己烯-1-酮 (I) 的合成

在 100 mL 两口瓶中依次加入 5.21 g (40 mmol) 乙酰乙酸乙酯, 2.12 g (20 mmol) 无水碳酸钠, 30 mL 无水乙醇, 2.20 g (20 mmol) 乙醛溶液, 瓶口用适量真空硅脂密封, 体系于 80 °C 下回流反应约 8 h, 随着反应的进行, 体系颜色由白色逐渐变为亮黄色, 结合薄层色谱法 (TLC) [展开剂为 *V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 4 : 1 混合液] 监测反应进程。当产物和原料含量不变后, 补加 1.10 g (10 mmol) 乙醛溶液, 继续在 80 °C 下回流约 2 h, TLC 监测反应进程直至乙酰乙酸乙酯完全转化。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 过滤除去 Na₂CO₃, 滤液浓缩后采用柱层析 [展开剂为 *V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 4 : 1 混合溶液] 分离产品, 最后得到黄色油状物 4-乙氧羰基

-3,5-二甲基-2-环己烯-1-酮 3.71 g, 收率 95%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 5.97 (s, 1H, C=CH), 4.25~4.21 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.10 (d, J = 8 Hz, 1H, CHCO₂C₂H₅), 2.57 (m, 2H, CH₂C=O), 2.17~2.06 (m, 1H, CHCH₃), 2.00~1.93 (m, 3H, CH=CCH₃) 1.33~1.29 (m, 3H, OCH₂CH₃), 1.08 (d, J = 8 Hz, 3H, CH-CH₃); ¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 198.07 (C=O), 171.93 (OC=O), 155.99 (CH=C), 128.06 (CH=C), 61.28 (OCH₂CH₃), 54.47 (CHC=O), 43.09 (CH₂C=O), 32.87 (CHCH₃), 22.68 (CH=CCH₃), 19.80 (CHCH₃), 14.22 (OCH₂CH₃)。

1.2.2 3,5-二甲基-2-环己烯酮 (II) 的合成

在 100 mL 单口瓶中加入 4.00 g (20.3 mmol) 4-乙氧羰基-3,5-二甲基-2-环己烯-1-酮 (I), 0.24 g (6.0 mmol) NaOH, 10 mL 无水乙醇, 15 mL 去离子水, 加热回流反应 20 min, TLC [展开剂为 V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 4 : 1 混合溶液] 监测反应进程, 直至 I 完全转化; 然后向反应体系中加入 10 mL 1.84 mol/L 稀硫酸, 回流反应 15 min; 反应液冷却至室温, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥后除去溶剂, 得到黄绿色油状物 3,5-二甲基-2-环己烯酮 2.45 g, 收率 99%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 5.87 (s, 1H, CH=C), 2.44~2.28 (m, 2H, CH₂C=O), 2.26~2.12 (m, 1H, CHCH₃), 2.09~1.99 (m, 2H, CH₂CH), 1.97 (s, 3H, CH=CCH₃), 1.07 (d, J = 8 Hz, 3H, CHCH₃); ¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 200.10 (C=O), 162.10 (CH=C), 126.27 (CH=C), 45.21 (CH₂C=O), 39.38 (CH₂), 30.04 (CHCH₃), 24.40 (CH=CCH₃), 21.13 (CHCH₃)。

1.2.3 3,5-二甲基苯酚的合成

向 50 mL 单口瓶中依次加入 1.47 g (10.0 mmol) 3,5-二甲基-2-环己烯酮 (II), 20 mL 乙二醇, 0.15 g 10% Pd/C (其中 10% 为 Pd 的质量分数, 下同) 作为催化剂, 加热回流反应 6 h, 反应液冷却后过滤除

去催化剂, 滤液用热的乙酸乙酯 (50 °C 左右) 萃取, 合并有机相, 有机相用去离子水洗 3 次, 再用无水硫酸钠干燥; 浓缩后采用柱层析 [展开剂为 V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 5 : 1 混合溶液] 分离产品, 得到黄白色固体 3,5-二甲基苯酚 1.01 g, 收率 70%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 6.58 (s, 1H, PhOH), 6.46 (s, 2H, CH=COH), 4.73 (s, 1H, CH=CCH₃), 2.26 (s, 6H, 2CH=CCH₃); ¹³CNMR (101 MHz, CDCl₃), δ : 155.40 (COH), 139.57 (CCH₃), 122.55 (CH=COH), 113.04 (CH), 21.19 (2CH₃)。

2 结果与讨论

2.1 Robinson 环合反应机理

基于有机化学中 Robinson 环合反应的机理^[21], 不难理解乙酰乙酸乙酯和乙醛的反应机理如图 5 所示。碱性环境下, OH⁻ 夺取乙酰乙酸乙酯亚甲基上的 α 氢得到乙酰乙酸乙酯碳负离子, 该碳负离子进攻乙醛的羰基碳得到中间体 Int-1。Int-1 碱性环境下脱去一分子水得到 Int-2, 此时, 另一分子乙酰乙酸乙酯碳负离子进攻 Int-2 发生 Michael 加成反应得到 Int-3。Int-3 脱质子得到 Int-4, Int-4 经历酮与烯醇式互变异构及环合过程得到 Int-5。碱性环境下, Int-5 六元环上羰基 α 位的酯基易水解脱羧, 从而得到中间体 I。由图 5 可知, 催化剂的碱性强度对该反应很重要。首先反应底物中存在多个酸性位点, 其次迈克尔加成反应、脱水以及分子内羟醛缩合反应均为碱催化反应。若碱性过于强烈, 则会引发诸多的副反应; 碱性太弱又不易形成碳负离子, 不利于反应的进行。故适宜的碱性强度是该环合反应顺利进行的关键。为此, 本文首先对适宜的碱催化剂进行了筛选和优化。

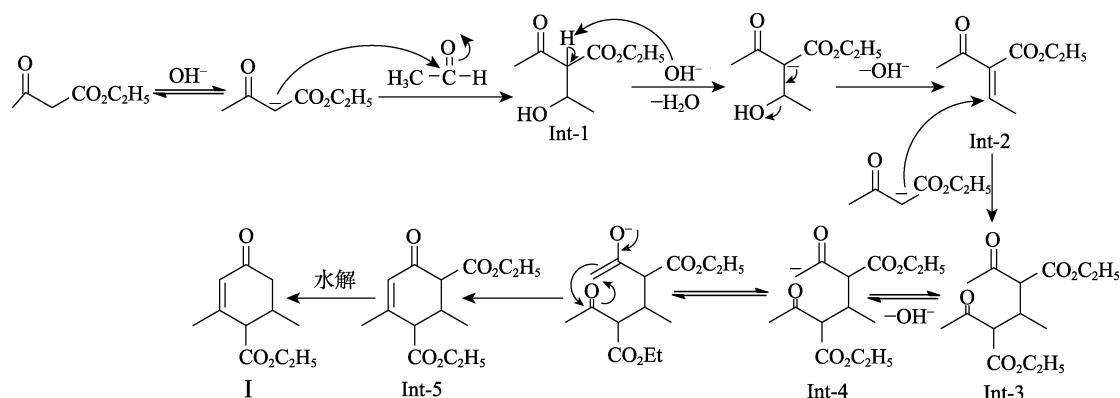


图 5 乙酰乙酸乙酯和乙醛的 Robinson 环合反应机理

Fig. 5 Mechanism of Robinson annulation between ethyl acetoacetate and acetaldehyde

2.2 Robinson 环合反应条件探究

2.2.1 碱的考察

基于先前的文献[22-23]报道, 首先选用有机

碱, 如哌啶、甲醇钠以及叔丁醇钾, 用于催化乙酰乙酸乙酯和乙醛的 Robinson 环合反应, 结果如表 1 所示。

表 1 碱对 Robinson 环合反应的影响

Table 1 Effect of alkali on Robinson cyclization reaction

碱	反应条件		I 收率/%
	溶剂	温度/°C	
哌啶	无水乙醇	47	80
甲醇钠	无水乙醇	40	80
叔丁醇钾	叔丁醇	41	100
无水碳酸钠	乙腈	89	80
无水碳酸钾	乙腈	78	80

注：乙酰乙酸乙酯 40 mmol、乙醛 30 mmol、溶剂用量均为 30 mL、碱用量均为 20 mmol。

由表 1 可知，当使用哌啶来催化该环合反应，无水乙醇作为溶剂，反应温度为 80 °C 时，中间体 I 的收率为 47%；当以甲醇钠为碱催化剂时，相同条件下中间体 I 的收率降至 40%；当换成叔丁醇钾，溶剂为叔丁醇，在 100 °C 下反应时，中间体 I 的收率仅为 41%。从结果来看，当有机碱的碱性逐渐增强时，中间体 I 的收率不升反降，究其原因可能是，反应体系的碱性越强越有利于乙醛或乙酰乙酸乙酯自身缩合反应的进行，从而导致反应选择性降低。所以，目标化合物收率降低。

综上，有机碱不能有效催化乙酰乙酸乙酯和乙醛的 Robinson 环合反应。因此，考虑选用无机碳酸盐作为碱催化剂用于此环合反应。这主要是因为碳酸盐是强碱弱酸盐，可以用来提供较弱的碱性环境。由表 1 可知，当以无水碳酸钠为催化剂，乙腈为溶剂回流反应时，中间体 I 的收率为 89%；而同样条件下以碳酸钾为催化剂时，中间体 I 的收率降至 78%；一般来说，碳酸钾的碱性强于碳酸钠，且在乙腈中的溶解度高于碳酸钠。这两种因素可能是导致碳酸钾体系和碳酸钠体系产生不同实验结果的根本原因。换言之，无水碳酸钠相较于无水碳酸钾可以为乙酰乙酸乙酯和乙醛的 Robinson 环合反应提供更适宜的碱性环境，从而提高目标产物的选择性。

2.2.2 溶剂的考察

随后，以无水碳酸钠为催化剂，考察溶剂对乙酰乙酸乙酯和乙醛 Robinson 环合反应的影响，结果如表 2 所示。

表 2 溶剂对 Robinson 环合反应的影响

Table 2 Effect of solvent on Robinson annulation

溶剂	反应条件		收率/%
	碱	温度/°C	
乙腈	无水碳酸钠	80	89
无水乙醇	无水碳酸钠	80	95
甲醇	无水碳酸钠	80	80

注：乙酰乙酸乙酯 40 mmol、乙醛 30 mmol、溶剂用量均为 30 mL、碱用量均为 20 mmol。

由表 2 可知，在相同反应条件下，当以无水乙醇为溶剂时，中间体 I 的收率为 95%，高于以乙腈作为溶剂时的收率。究其原因可能是，无水乙醇的溶剂化作用更有利于乙酰乙酸乙酯和乙醛的 Robinson 环合反应。此外，甲醇的沸点低于乙醇，从反应机理来看，温度越高越有利于中间体的脱水过程。因此，以无水乙醇作为溶剂时，反应结果最佳。

2.2.3 催化剂用量的考察

在以无水碳酸钠为催化剂、无水乙醇为溶剂、80 °C 条件下，考察了催化剂用量对乙酰乙酸乙酯和乙醛 Robinson 环合反应的影响，结果如表 3 所示。

表 3 催化剂用量对 Robinson 环合反应的影响

Table 3 Effect of dose of catalyst on Robinson annulation

催化剂/mmol	反应条件		收率/%
	碱	溶剂	
10	无水碳酸钠	无水乙醇	82
20	无水碳酸钠	无水乙醇	95
30	无水碳酸钠	无水乙醇	69

注：乙酰乙酸乙酯 40 mmol、乙醛 30 mmol、溶剂用量均为 30 mL。

由表 3 可知，当催化剂用量为 10 mmol 时，中间体 I 的收率为 82%，当催化剂的量增加至 20 mmol 时，中间体 I 的收率上升至 95%；进一步提高催化剂的用量，目标产物的收率降低。原因可能是进一步增加催化剂的用量，反应体系的碱性不断增强。从反应机理来看，反应体系碱性过于强烈，易产生较多的碳负离子，导致反应的选择性降低。

综上可得，乙酰乙酸乙酯和乙醛的 Robinson 环合反应的最优条件为：以无水碳酸钠为碱、无水乙醇为溶剂、温度 80 °C。在该反应条件下，底物几乎可以定量转化，目标产物的收率高达 95%。由此，本文建立了一种由无水碳酸钠体系催化的 Robinson 环合反应制备 3,5-二甲基-2-环己烯酮的方法。

2.3 无水碳酸钠催化体系的拓展应用

在最佳条件下，对无水碳酸钠体系催化的 Robinson 环合反应的应用进行了拓展，反应通式如图 6 所示，结果如表 4 所示。

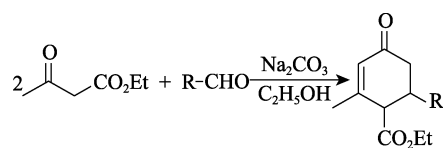


图 6 Robinson 环合反应拓展应用通式

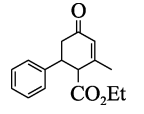
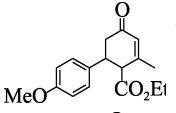
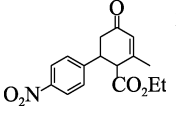
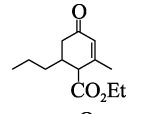
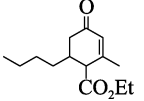
Fig. 6 General formula for the broad application of Robinson annulation

由表 4 可知，在无水碳酸钠体系的催化下，不同醛类化合物和乙酰乙酸乙酯的 Robinson 环合反应

均可顺利进行, 表明本文所建立的方法具有较好的普适性。此外, 给电子基团会削弱羰基碳的正电性, 从而削弱羰基的亲电加成活性。苯环的共轭作用分散了羰基碳的正电性, 从而导致芳香醛类底物得到的环合产物收率普遍要低于脂肪醛类底物。

表 4 所建立的无水碳酸钠催化体系的应用

Table 4 Application of anhydrous sodium carbonate catalytic system

R	产品	反应条件			收率/ %
		碱	溶剂	温度/°C	
C ₆ H ₅		无水碳酸钠	无水乙醇	80	69
4-OMeC ₆ H ₄		无水碳酸钠	无水乙醇	80	65
4-NO ₂ C ₆ H ₄		无水碳酸钠	无水乙醇	80	60
C ₃ H ₇		无水碳酸钠	无水乙醇	80	75
C ₄ H ₉		无水碳酸钠	无水乙醇	80	90

注: 乙酰乙酸乙酯 20 mmol、醛类化合物 10 mmol、溶剂用量均为 30 mL、无水碳酸钠用量均为 10 mmol, Me 为甲基。

2.4 Robinson 环合产物皂化脱羧合成 3,5-二甲基-2-环己烯酮

无水碳酸钠催化的乙酰乙酸乙酯和乙醛的 Robinson 环合反应的高效进行为 3,5-二甲基-2-环己烯酮(中间体 II)的有效构建提供了一个很好的途径。而脱氢芳构化前体 3,5-二甲基-2-环己烯酮的获得还需中间体 I 进一步脱去酯基。目前, 脱去酯基的方式有两种: 一种是在金属催化剂存在条件下以催化还原的方式直接除去^[24]; 另一种是皂化脱羧的方式, 即先将酯基在碱性环境下水解, 然后在酸性环境下加热脱去羧基^[25]。从工业化遵循的简单高效的原则来考虑, 显然, 第二种方式更为合理。本文通过多次实验优化, 在不断将酸碱使用比例降至最低的同时, 还保证目标产品的收率稳步提升。最终, 当中间体 I 的用量为 4.00 g (20.3 mmol) 时, NaOH 仅需 0.24 g (6.0 mmol), 1.84 mol/L 稀硫酸仅需 10 mL, 此条件下中间体 I 几乎完全转化, 中间体 II 的收率为 99%。

2.5 3,5-二甲基-2-环己烯酮芳构化合成 3,5-二甲基苯酚

目前, 环己烯酮脱氢芳构化合成酚类化合物的

方式主要有两种: 一种是在脱氢催化剂作用下, 在高沸点溶剂中直接脱氢芳构化^[26]; 另一种是转移脱氢芳构化, 即在上一种方式的条件下, 再加入氢受体来辅助脱氢过程, 提高原料的转化率^[27-30]。考虑到反应液中除产物外还有氢受体的加氢产物导致转移脱氢芳构化后期分离过程比较复杂。因此, 本文采用直接脱氢芳构化的工艺, 首先对脱氢催化剂进行了筛选, 尝试了骨架镍、氯化钨和 10% Pd/C 3 种催化剂, 最终发现 10% Pd/C 的催化活性最好。

温度对脱氢芳构化过程的影响也较大^[31]。考察了温度对 3,5-二甲基苯酚收率的影响, 结果如表 5 所示。由表 5 可见, 采用乙腈作为溶剂回流反应时原料几乎不反应; 当溶剂换成沸点较高的 1,2,3-三甲苯, 回流状态下只有少量产物生成; 最后将溶剂换成沸点更高的乙二醇时, 目标产物 3,5-二甲基苯酚的收率可达 70%, 并且催化剂连续循环 5 次, 目标产物的收率基本不变, 结果见图 7。

表 5 脱氢芳构化过程的条件优化

Table 5 Reaction conditions optimization of dehydrogenative aromatization

反应条件		收率/%
溶剂	温度/°C	
乙腈	85	—
1,2,3-三甲苯	167	痕量
乙二醇	197	70

注: “—”为几乎不反应; 3,5-二甲基-2-环己烯酮 1.47 g (11.8 mmol)、10% Pd/C 0.147 g、溶剂用量均为 20 mL。

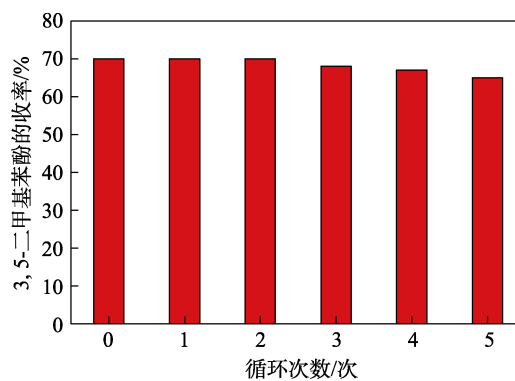


图 7 10% Pd/C 的循环性能

Fig. 7 Recycling properties of 10% Pd/C catalyst

2.6 3,5-二甲基苯酚合成工艺的初步放大

为进一步确认工艺的合理性和有效性, 将所建立的 3,5-二甲基苯酚的合成工艺进行了初步放大实验, 具体放大数据如下: Robinson 环合反应最初的投料量(乙酰乙酸乙酯)为 5 g, 收率为 95%, 将投料量放大至 150 g, 产物的收率约为 83%。皂化脱羧过程最初的投料量是 4 g (中间体 I), 产物收率为 99%, 将投料量放大至 200 g, 产物收率约为 90%。

脱氢芳构化过程最初的投料量是 1.5 g (中间体 II), 产物收率为 70%, 将投料量放大至 100 g, 产物收率约为 62%。整个工艺放大前的总收率为 66%, 放大后的总收率约为 52%。

从反应结果来看, 整个反应过程产物的收率都有所下降。Robinson 环合过程可能是由于搅拌效果不佳或者冷凝效果不佳使乙醛在高温下挥发较多, 从而导致产物收率降低; 皂化脱羧过程和脱氢芳构化过程可能是由于反应时间较短或者搅拌效果不佳导致目标产物收率下降。此工艺存在一定的放大效应, 还需进一步优化。

2.7 3-甲基-5-丙基苯酚的合成

基于环己烯酮脱氢芳构化法合成 3,5-二甲基苯酚具有选择性好、收率高等优势。本文进一步将该工艺应用于另一种酚类物质即 3-甲基-5-丙基苯酚的合成, 如图 8 所示。

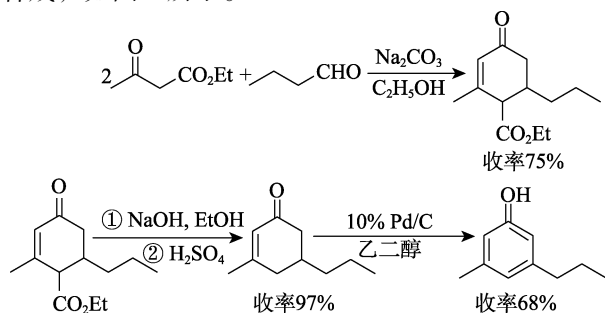


图 8 3-甲基-5-丙基苯酚的合成路线

Fig. 8 Synthetic route of 3-methyl-5-propylphenol

3-甲基-5-丙基苯酚也是一种重要的精细化工原料和有机合成中间体。在同样条件下, 乙酰乙酸乙酯和正丁醛的 Robinson 环合过程收率为 75%, 最终目标产物 3-甲基-5-丙基苯酚的收率为 68%, 表明此法具有一定的普适性。

3 结论

建立了简单高效的 3,5-二甲基苯酚的合成工艺。以乙酰乙酸乙酯和乙醛为原料, 经过 Robinson 环合、皂化脱羧以及脱氢芳构化反应, 成功得到了目标产物 3,5-二甲基苯酚。

通过对乙酰乙酸乙酯和乙醛的 Robinson 环合反应的系统研究, 发现碱催化剂的碱性对此环合反应影响很大, 筛选得到的无水碳酸钠催化体系能使乙酰乙酸乙酯和乙醛的 Robinson 环合反应高效进行, 有效地避免了乙酰乙酸乙酯和乙醛的自身缩合, 最终以 95% 的收率得到 4-乙氧羰基-3,5-二甲基-2-环己烯-1-酮。

该方法也以较高收率成功用于 3-甲基-5-丙基苯酚的合成。

参考文献:

- [1] YANG L, HUANG Z Y, LIU G, *et al.* Synthesis of phenols: Organophotoredox/nickel dual catalytic hydroxylation of aryl halides with water[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 1: 45-50.
- [2] ZANG Y L (臧阳陵), XU J B (徐建兵), YANG Y Q (阳永强), *et al.* Synthesis of 4-(sec-butyl)-2,6-di-tert-butylphenol[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2012, 29(1): 70-72.
- [3] XIU J H (修景海), GE P Y (葛培元), CHEN F Y (陈福元), *et al.* Research on the synthesis of 2,5-xyleneol[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 1998, 15(1): 47-49.
- [4] LIU L X, LI Z G, CHEN C J, *et al.* Efficient dealkylation of aryl alkyl ethers catalyzed by Cu₂O[J]. *Tetrahedron*, 2018, 74(20): 2447-2453.
- [5] GUALANDI A, SAVOINI A, SAPORETTI R, *et al.* A facile hydroxylation of arylboronic acids mediated by sodium ascorbate[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2018, 5(10): 1573-1578.
- [6] MISAL B, PALAV A, GANWIR P, *et al.* Activator free, expeditious and eco-friendly chlorination of activated arenes by *N*-chloro-*N*-(phenylsulfonyl)benzene sulfonamide (NCBSI)[J]. *Tetrahedron Letters*, 2021, 63: 152689.
- [7] DEGANI I, FOCHI R, MAGISTRIS C. An easy and efficient one-step procedure for the preparation of alkyl and aryl alkylcarbamates from *S*-methyl *N*-alkylthiocarbamates[J]. *Synthesis*, 2008, 18: 2919-2924.
- [8] BERSET J D, KREBS A. Synthesis and characterization of new 10-acyl derivatives of the antipsoriatic agent dithranol: Coupling products of dithranol with all-*trans*-retinoic acid, 13-*cis*-retinoid acid and an aromatic analogue of retinoic acid: All-*trans*-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraenoate[J]. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 1990, 11: 290-297.
- [9] QIAN J L, YI W B, HUANG X, *et al.* One-pot synthesis of 3, 5-disubstituted and polysubstituted phenols from acyclic precursors[J]. *Organic Letters*, 2015, 17(5): 1090-1093.
- [10] XU K X (徐克勋). *Manual of fine organic chemical raw materials and intermediates*[M]. Beijing: Chemical Industry Press (化学工业出版社), 1997.
- [11] YAMAURA T, KAMATA K, YAMAGUCHI K, *et al.* Efficient sulfoxidation with hydrogen peroxide catalyzed by a divanadium-substituted phosphotungstate[J]. *Catalysis Today*, 2013, 203: 76-80.
- [12] CHEN F, LI N, WANG W T, *et al.* Catalytic conversion of isophorone to jet-fuel range aromatic hydrocarbons over a MoO₃/SiO₂ catalyst[J]. *Chemical Communications*, 2015, 51(59): 11876-11879.
- [13] LIU Y X, SUN K P, MA H W, *et al.* Cr, Zr-incorporated hydrotalcites and their application in the synthesis of isophorone[J]. *Catalysis Communications*, 2010, 11(10): 880-883.
- [14] KIRICHENKO G N, GLAZUNOVA V I, KIRICHENKO V Y, *et al.* Promising process for synthesis of 3,5-xyleneol from isophorone[J]. *Petroleum Chemistry*, 2006, 46(6): 434-438.
- [15] ZHANG X, WANG R J, YANG X X, *et al.* Central composite experimental design applied to the catalytic aromatization of isophorone to 3,5-xyleneol[J]. *Chemometrics & Intelligent Laboratory Systems*, 2007, 89(1): 45-50.
- [16] BI X H, DONG D W, LIU Q, *et al.* [5+1]Annulation: A synthetic strategy for highly substituted phenols and cyclohexenones[J]. *Journal of American Chemical Society*, 2005, 127(13): 4578-4579.
- [17] HEGDE S G, KASSIM A M, KENNEDY A I. Aromatization reactions of 2-cyclohexenones and 1,3-cyclohexadien-1-amines with iodine/sodium alkoxide[J]. *Tetrahedron*, 2001, 57(9): 1689-1698.
- [18] CHONG B D, JI Y, OH S S, *et al.* Highly efficient synthesis of methyl-substituted conjugate cyclohexenones[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1997, 62(26): 9323-9325.
- [19] WILLIAMS R V, GADGIL V R, VIJ A, *et al.* Unexpected stereoselectivity in the Weiss-Cook condensation of dimethyl 1, 3-acetonedicarboxylate with pentane-2,3-dione[J]. *Journal of the*

- Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1997, 9: 1425-1428.
- [20] LIU C (刘超). Study on the process of gas phase synthesis of 3,5-xenol by acetone[D]. Xi'an: Northwest University (西北大学), 2019.
- [21] XING Q Y (邢其毅). Basic organic chemistry[M]. Beijing: Peking University Press (北京大学出版社), 2005.
- [22] RAMACHARY D B, RAMAKUMAR K, NARAYANA V V. Organocatalytic cascade reactions based on push-pull dienamine platform: Synthesis of highly substituted aniline[J]. Journal of Organic Chemistry, 2007, 72(4): 1458-1463.
- [23] WU W B, CAO W D, HU L F, *et al.* Asymmetric Baeyer-Villiger oxidation: Classical and parallel kinetic resolution of 3-substituted cyclohexanones and desymmetrization of meso-disubstituted cycloketones[J]. Chemical Science, 2019, 10(29): 7003-7008.
- [24] FICHEZ J, PRESTAT G, BUSCA P. Reductive cleavage of aromatic and heteroaromatic ester functions *via* copper-catalyzed protodecarbomethoxylation[J]. Organic Letters, 2018, 20(9): 2724-2727.
- [25] HORNING E C, DENEKAS M O, FIELD R E. 3,5-Dimethyl-4-carbomethoxy-2-cyclohexen-1-one and 3,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one[J]. Organic Syntheses, 1955, 3: 317.
- [26] DUAN Z K (段正康), ZHANG X P (张新平), CHENG N (程娜), *et al.* Research progress of hydrotalcite materials for catalytic dehydrogenation[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2022, 39(1): 7-16.
- [27] JIN X J, TANIGUCHI K, YAMAGUCHI K, *et al.* A Ni-Mg-Al layered triple hydroxide-supported Pd catalyst for heterogeneous acceptorless dehydrogenative aromatization[J]. Chemical Communications, 2017, 53(38): 5267-5270.
- [28] IZAWA Y, PUN D, STAHL S S. Palladium-catalyzed aerobic dehydrogenation of substituted cyclohexanones to phenols[J]. Science, 2011, 333(6039): 209-213.
- [29] YI C S, LEE D W. Efficient dehydrogenation of amines and carbonyl compounds catalyzed by a tetranuclear ruthenium-mu-oxo-mu-hydroxo-hydride complex[J]. Organometallics, 2009, 28(4): 947-949.
- [30] MORIUCHI T, KIKUSHIMA K, KAJIKAWA T. Vanadium-catalyzed oxidative aromatization of 2-cyclohexenones under molecular oxygen[J]. Tetrahedron Letters, 2009, 50(52): 7385-7387.
- [31] MAJETICH G, ALLEN S. The use of Hagemann's esters to prepare highly functionalized phenols and benzenes[J]. Arkivoc, 2010, 4: 104-124.

(上接第 1262 页)

- [19] LING C, GUO L M. Preparation of a flame retardant coating based on solvent-free synthesis with high efficiency and durability on cotton fabric[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 230: 115648.
- [20] CHEN M (陈曼), HE M (何明), GUO Y T (郭妍婷), *et al.* Study on the crosslinking of feather keratin blend nanofiber by electrospinning[J]. New Chemical Materials (化工新型材料), 2019, 47(1): 160-165.
- [21] FANG Y C, SUN W H, LIU H L, *et al.* Construction of eco-friendly flame retardant and dripping-resistant coating on polyester fabrics[J]. Surface Engineering, 2021, 37(8): 1067-1073.
- [22] ZHENG H L (郑宏亮). Preparation color rendering properties of structural color textile material based on polydopamine[D]. Wuhu: Anhui Polytechnic University (安徽工程大学), 2020.
- [23] JIA L X (贾丽霞), JIN C Y (金崇业), LIU R (刘瑞), *et al.* Influence of flame retardant finishing with silicon-phosphorus hybridization on structure and thermal stability of wool[J]. Journal of Textile Research (纺织学报), 2017, 38(12): 101-105.

(上接第 1282 页)

- [3] QIAO Z B (乔治邦), GU J Y (顾继友), ZHANG Y H (张彦华), *et al.* Research progress of modified starch adhesives[J]. China Adhesives (中国胶黏剂), 2015, 24(3): 49-52.
- [4] LI S Y (李舒野), GAO Z H (高振华), WANG M M (王明媚), *et al.* Research progress of starch adhesives in chemical modification and application[J]. China Adhesives (中国胶黏剂), 2017, 26(8): 52-55, 63.
- [5] OUYANG G X (欧阳国寻), WEN M Q (温森琴), YANG C (杨晨), *et al.* Preparation of starch adhesive by oxidized modification[J]. Journal of Shanghai University of Engineering Science (上海工程技术大学学报), 2015, 29(2): 189-192.
- [6] ZHANG Y H (张彦华), TAN H Y (谭海彦), LYU S S (吕闪闪), *et al.* Effect of NaClO dosage on properties of oxidation-esterification modification starch adhesive[J]. Journal of Northeast Forestry University (东北林业大学学报), 2019, 47(12): 134-137.
- [7] KANG X M (康小孟), YU H B (于恒标). Preparation of corn starch-based adhesive for wood bonding[J]. Adhesion (粘接), 2016, 37(3): 55-57.
- [8] WANG X (王雪). Study on modified starch adhesive prepared by oxidation and grafting[D]. Harbin: Harbin Institute of Technology (哈尔滨工业大学), 2014.
- [9] VISHNUVARTHANAN M, SHAHIDAH M, GOBIKA N R, *et al.* Effect of alumina silicate (MMT K10) nanoclay on adhesion and barrier properties of cornstarch-based bioadhesive[J]. Silicon, 2020, 13(12): 1-8.
- [10] LI Z F, WANG J, LI C M, *et al.* Effects of montmorillonite addition on the performance of starch-based wood adhesive[J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 115: 394-400.
- [11] ZHANG L N (张雷娜), LIANG Z H (梁祝贺), HUANG Z Q (黄智奇), *et al.* Study on properties of oxidized starch adhesives improved by chemical crosslinking[J]. China Adhesives (中国胶黏剂), 2011, 20(3): 45-48.
- [12] SUN J P (孙剑平), LI L J (李利军), CHENG H (程昊), *et al.* Study on preparation and properties of modified cassava starch adhesive for wood[J]. China Adhesives (中国胶黏剂), 2017, 26(1): 25-28.
- [13] LUBIS M A R, PARK B D, HONG M K. Tailoring of oxidized starch's adhesion using crosslinker and adhesion promoter for the recycling of fiberboards[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2019, 136(38): 47966.
- [14] YIN H, ZHANG P T, ZHANG E B, *et al.* Improved wet shear strength in eco-friendly starch-cellulosic adhesives for woody composites[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 250: 116884.
- [15] ZHANG W (张薇), CHEN J W (陈继伟). Research of water soluble chitosan/silica sol composite sizing agent[J]. Paper Science & Technology (造纸科学与技术), 2016, 35(5): 34-38.
- [16] WANG Z J, GU Z B, HONG Y, *et al.* Bonding strength and water resistance of starch-based wood adhesive improved by silica nanoparticles[J]. Carbohydrate Polymers, 2011, 86(1): 72-76.
- [17] KARIM N A, LAMAMING J, YUSOF M, *et al.* Properties of native and blended oil palm starch with nano-silicon dioxide as binder for particleboard[J]. Journal of Building Engineering, 2019, 29: 101151.
- [18] HUANG H X (黄海霞), ZHONG S (钟司). Synthesis and characterization of starch-itaconic acid graft copolymer[J]. Jiangsu Agricultural Sciences (江苏农业科学), 2012, 40(7): 273-274.
- [19] NIE Y N (聂亚楠), TIAN X C (田孝才), WU K (吴凯), *et al.* Study on modified corn starch adhesive in reinforcing and water-resistance[J]. China Adhesives (中国胶黏剂), 2012, 21(11): 15-18.
- [20] ZHOU Q (周庆), GUO J N (郭佳能), ZHANG J J (张京京), *et al.* Synthesis of crosslinking-grafting double modified starch-based wood adhesive[J]. Packaging Engineering (包装工程), 2011, 32(11): 17-20.
- [21] YANG J F (杨景峰), LUO Z G (罗志刚), LUO F X (罗发兴). Research progress on crystal structure of starch[J]. Science and Technology of Food Industry (食品工业科技), 2007, (7): 240-243.