

一种立体选择合成(*E*)-肉桂酸酯的新方法

胡荣华^{1,2} 赵红¹ 蔡明中^{1*} 郝文燕¹

(¹江西师范大学化学与生物科学学院 南昌 330027 ²井冈山师范学院化学系 吉安 343009)

摘 要 在催化量的Pd(OAc)₂存在下, 四氟硼酸芳香重氮盐和丙烯酸在甲醇或乙醇中的Heck 芳基化反应能顺利进行, 以良好的产率生成相应的(*E*)-肉桂酸甲酯和(*E*)-肉桂酸乙酯。由该法合成(*E*)-肉桂酸酯具有起始原料易得、反应条件温和、产率高和立体选择性好等优点, 本文为(*E*)-肉桂酸酯的立体选择合成提供了一条方便实用的新途径。

关键词 四氟硼酸芳香重氮盐 钯催化 (*E*)-肉桂酸酯 立体选择合成

The Stereoselective Synthesis of (*E*)-Cinnamates

Hu Ronghua^{1,2}, Zhao Hong¹, Cai Mingzhong¹, Hao Wenyan¹

(¹Institute of Chemistry and Biological Science, Jiangxi Normal University, Nanchang 330027

²Department of Chemistry, Jinggangshan Teachers' College, Jian 343009)

Abstract Heck arylation of arenediazonium tetrafluoroborates with acrylic acid in methanol or ethanol proceeded smoothly in the presence of a catalytic amount of Pd(OAc)₂ to afford corresponding (*E*)-methyl cinnamates or (*E*)-ethyl cinnamates in good yields. The advantages of the described method are readily available starting materials, mild reaction conditions, good yields and high stereoselectivity. It provides a practical procedure for stereoselective synthesis of (*E*)-cinnamates.

Key words Arenediazonium tetrafluoroborate, Palladium catalysis, (*E*)-Cinnamate, Stereoselective synthesis

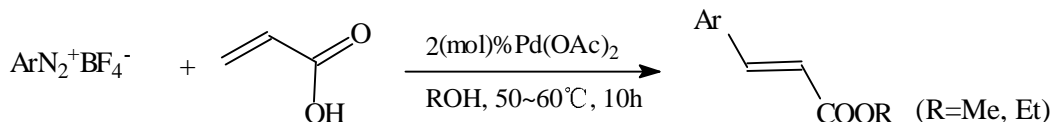
肉桂酸酯是合成许多药物和香料的起始原料及重要中间体^[1]。尽管工业上合成肉桂酸酯的方法较多, 但大多采用相应芳醛的 Perkin 反应或 Claisen 缩合反应来制备, 其产率和立体选择性均不够理想^[2]。文献报道芳基卤化物和丙烯酸酯的 Heck 芳基化反应是立体选择合成肉桂酸酯较方便的方法^[3,4], 但相应的芳基卤化物(溴或碘)往往不易得到。因而, 从 90 年代起, 人们开始研究以芳香重氮盐替代芳基卤化物的 Heck 芳基化反应, 因芳香重氮盐极易从相应芳胺经重氮化而制备^[5~7]。总的来说, 芳香重氮盐参与的 Heck 芳基化反应具有起始原料易得、反应条件温和、产率高等特点。Sengupta 等^[8]报道了醋酸钯催化的丙烯酸乙酯或甲酯和四氟硼酸芳香重氮盐的 Heck 芳基化反应, 该反应可以良好的产率生成相应的(*E*)-肉桂酸乙酯和(*E*)-肉桂酸甲酯。本文研究了醋酸钯催化下四氟硼酸芳香重氮盐和丙烯酸在甲醇或乙醇中的 Heck-酯化串联反应, 提

胡荣华 男, 32 岁, 讲师, 硕士, 从事有机化学教学与科研工作。*联系人

江西省自然科学基金资助项目(20000307)

2001-09-13 收稿, 2001-12-21 修回

供了一种从丙烯酸和芳香重氮盐直接合成(*E*)-肉桂酸酯的新方法。



1 实验部分

1.1 试剂与仪器

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为 Aldrich 试剂; 各种芳香胺均为国产化学纯试剂, 用前按常规方法提纯; 四氟硼酸芳香重氮盐参照文献^[9]方法制备; 丙烯酸、无水乙醇、甲醇均为上海试剂厂分析纯试剂。红外光谱由 Shimadzu IR-435 型红外光谱仪测定; ^1H NMR 谱由 JEOL FX-90Q(90MHz)型核磁共振仪测定, 以 TMS 为内标, CCl_4 或 CDCl_3 作溶剂。

1.2 四氟硼酸芳香重氮盐和丙烯酸在甲醇或乙醇中的 Heck-酯化串联反应

在 50mL 三口反应瓶中, 依次加入 1mmol 四氟硼酸芳香重氮盐, 1.5mmol 丙烯酸, 0.02mmol $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 5mL 甲醇或乙醇。在氮气保护下, 反应混合物于 $50\sim 60^\circ\text{C}$ 搅拌反应 10h。冷却至室温, 加入 50mL 乙醚稀释, 醚溶液用水洗涤至中性 ($4\times 20\text{mL}$), 再用无水 MgSO_4 干燥。醚溶液经减压浓缩后, 粗产物用制备型 TLC 分离(V 石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1)得纯产物。产物结构用 IR、 ^1H NMR 确认。

2 结果与讨论

2.1 钯催化剂和反应温度的影响

首先探讨了不同钯催化剂及反应温度对苯基四氟硼酸重氮盐和丙烯酸在甲醇或乙醇中的 Heck-酯化串联反应的影响, 结果列于表 1。从表 1 可见, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 对该反应是最有效的催化剂。在催化量的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下, 苯基四氟硼酸重氮盐和丙烯酸在甲醇或乙醇中的 Heck-酯化串联反应均能顺利进行, 分别以 83% 和 76% 的产率生成(*E*)-肉桂酸甲酯和(*E*)-肉桂酸乙酯, 其它钯催化剂对该反应是无效的。从表 1 还可看出, 温度的影响也很明显, 在 30°C 反应时, 可检测到少量 Heck 反应产物, 但酯化反应基本不发生; 在 60°C 反应时, Heck-酯化串联反应则能顺利进行。按文献^[8]报道的方法, 在 2(mol)% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下, 将苯基四氟硼酸重氮盐分别与丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯在乙醇中于 60°C 反应 2h, (*E*)-肉桂酸甲酯和(*E*)-肉桂酸乙酯的产率分别为 71% 和 68%, 比采用 Heck-酯化串联反应所得产率稍低。

表 1 钯催化剂和反应温度对 Heck-酯化串联反应的影响

Tab.1 Effects of palladium catalysts and reaction temperatures on tandem Heck-esterification reaction

序号	钯催化剂	溶 剂	反应温度/ $^\circ\text{C}$	产 物	产率/%
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	CH_3OH	60	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$	0
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	CH_3OH	60	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$	0
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	CH_3OH	60	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$	83
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	60	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	76
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	CH_3OH	30	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$	0
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	80	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	54
7	PdCl_2	CH_3OH	60	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$	0

反应条件: 钯催化剂 2(mol)%; PhN_2BF_4 1mmol; 丙烯酸 1.5mmol; 甲醇或乙醇 5mL; 反应时间 10h

2.2 四氟硼酸芳香重氮盐与丙烯酸在甲醇或乙醇中的 Heck-酯化串联反应结果

研究了由各种取代苯胺制得的相应四氟硼酸芳香重氮盐和丙烯酸在甲醇或乙醇中的 Heck-酯化串联反应, 结果列于表 2。从表 2 可见, 在催化量的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下, 各种四氟硼酸芳香重氮盐和丙烯酸在甲醇或乙醇中的 Heck-酯化串联反应于 60°C 均能顺利进行, 以良好产率生成相应的(*E*)-肉桂酸甲酯和(*E*)-肉桂酸乙酯。从表 2 还可知, 苯环上取代基的电子效应对该反应的影响不明显, 各种吸电子和供电子取代基都可存在。表 3 列出了反应产物的 IR 和 ^1H NMR 谱数据, 分析每个产物的 ^1H NMR 谱, 均可找到反式烯氢的特征偶合常数 $J=15.0\text{Hz}$, 这和产物的反式结构相一致, 表明该反应是一高立体选择性合成反应。由于丙烯酸是合成丙烯酸酯的原料, 因而本文报道的四氟硼酸芳香重氮盐和丙烯酸在甲醇或乙醇中的 Heck-酯化串联反应, 为(*E*)-肉桂酸酯的立体选择合成提供了一条方便实用的新方法, 该法具有起始原料方便易得、反应条件温和、产率高和立体选择性好等优势。

表 2 四氟硼酸芳香重氮盐和丙烯酸在甲醇或乙醇中的 Heck-酯化串联反应

Tab.2 The tandem Heck-esterification reaction of arenediazonium tetrafluoroborates with acrylic acid in methanol or ethanol

序号	ArN_2BF_4	溶剂	产 物	熔点(文献值)/ $^\circ\text{C}$	产率/%
1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{BF}_4$	CH_3OH	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ (A)		83
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{BF}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	(<i>E</i>)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (B)		76
3	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	CH_3OH	(<i>E</i>)- $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ (C)	$73\sim 74(72\sim 73^{[10]})$	89
4	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	(<i>E</i>)- $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (D)		86
5	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	CH_3OH	(<i>E</i>)- $4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ (E)	$78\sim 79(80^{[11]})$	71
6	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	(<i>E</i>)- $4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (F)		70
7	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	CH_3OH	(<i>E</i>)- $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ (G)	$57\sim 58(57\sim 58^{[10]})$	85
8	$4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	(<i>E</i>)- $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (H)		73
9	$4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	CH_3OH	(<i>E</i>)- $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ (I)	$159\sim 160(161^{[10]})$	81
10	$4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	(<i>E</i>)- $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (J)	$139\sim 140(141\sim 142^{[10]})$	72
11	$3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	CH_3OH	(<i>E</i>)- $3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ (K)	$123\sim 124(127^{[12]})$	73
12	$3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	(<i>E</i>)- $3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (L)	$78\sim 79(78\sim 79^{[12]})$	70

反应条件: $1\text{mmol ArN}_2\text{BF}_4$, 1.5mmol 丙烯酸, $0.02\text{mmol Pd}(\text{OAc})_2$ 在 5mL 甲醇或乙醇中于 60°C 反应 10h

表 3 化合物的 IR 和 ^1H NMR 数据Tab.3 IR and ^1H NMR spectra data of compounds prepared

化合物	ν/cm^{-1}	δ
A	3060, 2960, 1710, 1630, 1170, 825	3.64(s, 3H), 6.15(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.02~7.51(m, 6H)
B	3060, 2958, 1710, 1630, 1175, 825	1.28(t, 3H), 4.09(q, 2H), 6.13(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 6.95~7.58(m, 6H)
C	3060, 2960, 1710, 1635, 1165, 850	3.65(s, 3H), 6.17(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.12~7.64(m, 5H)
D	3060, 2965, 1710, 1630, 1170, 830	1.28(t, 3H), 4.10(q, 2H), 6.15(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.01~7.60(m, 5H)
E	3060, 2960, 1710, 1630, 1170, 830	3.63(s, 3H), 6.14(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.04~7.56(m, 5H)
F	3060, 2960, 1710, 1630, 1180, 835	1.27(t, 3H), 4.09(q, 2H), 6.14(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 6.98~7.60(m, 5H)
G	3060, 2965, 1710, 1630, 1180, 830	2.34(s, 3H), 3.62(s, 3H), 6.13(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.01~7.57(m, 5H)
H	3060, 2958, 1710, 1630, 1175, 835	2.33(s, 3H), 1.28(t, 3H), 4.08(q, 2H), 6.14(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.02~7.61(m, 5H)
I	3070, 2970, 1715, 1640, 1515, 840	3.66(s, 3H), 6.26(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.54~7.90(m, 3H), 8.10~8.42(m, 2H)
J	3070, 2965, 1715, 1640, 1515, 850	1.32(t, 3H), 4.20(q, 2H), 6.28(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.56~7.93(m, 3H), 8.11~8.47(m, 2H)
K	3070, 2965, 1710, 1635, 1510, 780	3.65(s, 3H), 6.17(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.43~8.38(m, 5H)
L	3070, 2965, 1713, 1635, 1510, 785	1.30(t, 3H), 4.18(q, 2H), 6.19(d, 1H, $J=15.0\text{Hz}$), 7.45~8.39(m, 5H)

参考文献

- [1] Greger H, Hofer O, Kählig H. Tetrahedron, 1992, 48:1209~1218.
 [2] Rosen T. Comprehensive Organic Synthesis. Trost B M, Fleming I Eds. Oxford, New York: Pergamon Press, 1991, Vol.4:395~432.

- [4] Meijere A, Meyer F. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33: 2379~2411.
- [5] Heck R F. *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost B M, Fleming I Ed. Oxford, New York: Pergamon Press, 1991, Vol.4: 833~849.
- [6] Wang Y, Pang Y, Zhang Z et al. *Synthesis*, 1991, 967~969.
- [7] Sengupta S, Bhattacharya S. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36: 4475~4478.
- [8] Sengupta S, Sadhukhan S K, Bhattacharya S. *Tetrahedron*, 1997, 53: 2213~2218.
- [9] Sengupta S, Bhattacharya S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993: 1943~1944.
- [10] Roe A. *Org. React.*, 1949, 5: 193~213.
- [11] Schiemenz G P, Thobe J. *Chem. Ber.*, 1966, 99: 2663~2668.
- [12] Braun J V, Nelles J. *Ber.*, 1933, 66: 1464~1470.
- [13] Wollring F. *Ber.*, 1914, 47: 108~111.