

一种新的肉桂酸类化合物的脱羧/甲基化反应

叶文波^a 晏子聪^b 万常峰^{*a} 侯豪情^a 汪志勇^b

(^a 江西师范大学化学化工学院 南昌 330022)

(^b 中国科学技术大学微尺度物质科学国家实验室 合肥 230026)

摘要 近年来,脱羧反应得到了广泛而深入的研究.肉桂酸类化合物的脱羧串联反应也得到了较多的关注.这类反应一般包括两个过程,自由基加成和羧基的脱去,从而在苯环的侧链引入各种各样的官能团.我们在研究过程中发现,在碳酸钾作为碱,过氧叔丁醇作为氧化剂,以二甲基亚砜(DMSO)/水作为混合溶剂条件下(体积比为1:1),肉桂酸类衍生物能够转化成苯丙酮类化合物.通过对反应机理的研究,产物中的甲基来自于过氧叔丁醇,反应经过自由基加成和进一步脱羧得到产物.该反应特点是没有用过渡金属盐作为催化剂,并且是在水相中反应,因此符合绿色化学的发展要求.

关键词 脱羧串联反应;甲基化;苯丙酮类;绿色化学

A New Decarboxylation/Methylation Process of Cinnamic Acids

Ye, Wenbo^a Yan, Zicong^b Wan, Changfeng^{*a}
Hou, Haoqing^a Wang, Zhiyong^b

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022)

(^b Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

Abstract Decarboxylation reactions have been widely explored in recent ten years, and decarboxylative cascade reaction of cinnamic acids has also attracted much attention. Generally, this class of reaction includes two processes: radical addition and decarboxylation. The result of reaction can introduce kinds of functional groups on the benzene ring, such as halogen atom, nitro-group and trifluoromethyl. Following the continuous studies of our group on oxidative cascade reaction, especially the oxidative reaction in the absence of metal, herein we disclosed a decarboxylative oxidative cascade reaction of cinnamic acids under metal-free conditions. We employed K₂CO₃ as base, *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) as oxidant and DMSO/H₂O as co-solvent, and cinnamic acids could be converted to propiophenone derivatives in moderate yield. To get an insight into the mechanism of this process, several controlled experiments were conducted. First, DMSO-*d*₆ was employed under the standard conditions and no *d*-methyl was detected in the ¹H NMR spectrum of product. It demonstrated that the methyl of product was derived from *tert*-butyl hydroperoxide. Subsequently, the reaction was carried out under nitrogen and oxygen atmosphere, and it was found that higher reaction efficiency was obtained in N₂. The result indicated that methyl radical was easily quenched by oxygen. On the basis of experiment results, we proposed a plausible mechanism. First, *tert*-butyl hydroperoxide yielded methyl radical, then the reaction underwent radical addition and decarboxylation to generate the desired product. The reaction featured that *tert*-butyl hydroperoxide was used as oxidant and methylation reagent in this process, and the reaction proceeded under metal-free and aqueous phase condition. Therefore, it met the requirement of green chemistry. Meanwhile, the operation of reaction was also simple, for example, to a DMSO/H₂O (0.5 mL/0.5 mL) solution of cinnamic acids (0.2 mmol) were successively added K₂CO₃ (0.3 mmol), TBHP (0.8 mmol). The reaction mixture was stirred at 100 °C. Upon the completion, the desired product was purified by silica gel column chromatography.

Keywords decarboxylative cascade reaction; methylation; propiophenones; green chemistry

1 引言

近些年来,脱羧基化反应得到了广泛而深入的研究,主要包括芳香或脂肪羧酸类化合物的脱羧基化^[1]以及偶联反应^[2],氨基酸的脱羧化反应^[3]以及肉桂酸、炔基羧酸或酮酸类的脱羧化反应^[4].有机化学家利用这样的

反应来构建碳-碳键、碳-杂原子键以及杂环结构.而肉桂酸的脱羧反应已经有很多的文献报道,通过肉桂酸的脱羧反应在苯环的侧链引入不同的官能团,例如:三氟甲基^[5]、卤素^[6]、硝基^[7]、磺酰基^[8]以及有机磷^[9]官能团等.同时,也发展了许多利用肉桂酸类衍生物的脱羧基

* E-mail: wanfeng@jxnu.edu.cn

Received November 30, 2017; published December 28, 2017.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21402068, 21574060, 21472177).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21402068, 21574060, 21472177)资助.

化反应来构建杂环化合物的方法^[10]. 因此, 肉桂酸的脱羧化反应是一类非常重要的反应.

通过肉桂酸类化合物的脱羧然后甲基化的反应报道较少. Mao 研究小组^[11]发现利用三氯化铁作为催化剂, 在无需添加溶剂的条件下, 利用过氧二叔丁基作为甲基化试剂, 通过肉桂酸类化合物的脱羧反应合成了反式的苯丙烯类化合物, 得到中等左右的收率. 而我们在研究肉桂酸类化合物的脱羧基化反应的时候, 用过氧叔丁醇作为氧化剂, 用碳酸钾作为添加剂, 通过 GC-MS 发现有苯丙酮类化合物的生成. 这个合成苯丙酮类的方法特点是在水相中反应, 使用过氧叔丁醇作为甲基化试剂, 并且没有任何过渡金属参与. 下面将给出我们的研究结果.

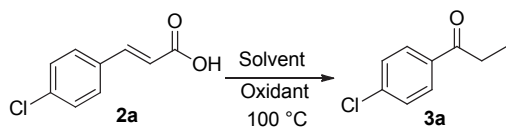
2 结果与讨论

2.1 反应条件的筛选和优化

首先, 我们对反应的条件进行了优化. 选用对氯苯丙烯酸作为模型底物来探究反应的最优条件(表 1). 该反应在没有碱加入的条件下, 没有目标产物生成(表 1, Entry 1). 当向体系当中加入 1.5 equiv. 的 K_2CO_3 时, 发现能够以 23% 的收率得到目标产物(表 1, Entry 2). GC-MS 发现, 体系有对氯苯乙酮和对氯苯乙烯副产物, 这是由于肉桂酸在此条件下脱羧转变所形成的. 然后更换不同的碱(表 1, Entries 3~5), 发现最好的还是碳酸钾. 接着

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Additive	Oxidant	Solvent	Yield ^b /%
1	—	TBHP	DMSO	0
2	K_2CO_3	TBHP	DMSO	23
3	KOH	TBHP	DMSO	15
4	KOAc	TBHP	DMSO	13
5	KO ^t Bu	TBHP	DMSO	16
6	K_2CO_3	^t BuOO ^t Bu	DMSO	0
7	K_2CO_3	O_2	DMSO	0
8	K_2CO_3	—	DMSO	0
9	K_2CO_3	TBHP	DMA	0
10	K_2CO_3	TBHP	1,4-Dioxane	0
11 ^c	K_2CO_3	TBHP	DMSO/H ₂ O	53
12 ^d	K_2CO_3	TBHP	DMSO/H ₂ O	59
13	K_2CO_3	TBHP	H ₂ O	0

^a Reaction conditions: **2a** (1.0 equiv., 0.2 mmol), K_2CO_3 (1.5 equiv., 0.3 mmol), oxidant (4 equiv.) in solvent (1 mL). ^b Isolated yield. ^c DMSO/H₂O (0.75 mL/0.25 mL). ^d DMSO/H₂O (0.5 mL/0.5 mL). The reaction was carried out for 5 h at 100 °C.

对氧化剂进行了筛选. 当我们采用过氧二叔丁基作为氧化剂时, 没有得到目标产物(表 1, Entry 6). 然后将反应置于氧气气氛下, 或者是不加任何氧化剂(表 1, Entries 7, 8), 也都没有产物生成. 我们也优化了氧化剂的量, 发现 4 equiv. 的氧化剂效果是最好的. 我们还更换了几种不同的溶剂, 例如用 *N,N*-二甲基乙酰胺(DMA), 发现得到了肉桂酸和 DMA 反应的产物(表 1, Entry 9); 而用 1,4-二氧六环时(表 1, Entry 10), 也得不到任何产物. 接下来我们采用混合溶剂, 发现当用 DMSO 和水的混合溶剂时, 反应结果有一定的改善. 我们改变 DMSO 和水的体积比, 当 DMSO 和水体积比分别为 3:1 和 1:1 时, 分别能够得到 53% 和 59% 的产率(表 1, Entries 11, 12), 而当反应在纯水当中却得不到产物(表 1, Entry 13). 综上所述, 我们得到最好的优化条件是 1.5 equiv. 的碳酸钾, 4 equiv. 的过氧叔丁醇, 溶剂是 DMSO 和水的混合溶剂(体积比为 1:1).

2.2 底物拓展

优化好条件后, 对底物的适用范围进行了拓展(表 2), 首先我们选用了苯环对位上带不同卤素的肉桂酸类化合物(表 2, Entries 1~4), 都能够得到一定的收率. 例如, 对氯、对氟、对溴和间氯苯丙烯酸化合物都能够得到中等左右的收率. 但我们用邻氯苯丙烯酸作为反应底物的时候(表 2, Entry 5), 发现效果比较差, 只得到了 21% 的收率. 这可能是由于空间位阻的影响. 当苯环上带有多取代基的时候, 例如苯环的对位和间位分别连了一个氯原子, 结果也能得到中等收率的目标产物(表 2, Entry 6). 接下来我们使用苯环上带有强吸电子基的底物, 如三氟甲基苯丙烯酸, 得到 19% 的收率(表 2, Entry 7); 而当苯环上有硝基或者采用吡啶不饱和羧酸时, 薄层色谱(TLC)时体系比较乱, 我们没有分离(表 2, Entries 8, 9). 从结果可以看出, 苯环上带有强吸电子基团的底物不利于反应的进行. 如果苯环上不带取代基的时候, 能得到 52% 的收率(表 2, Entry 10). 然后, 我们采用苯环上带有给电子基团的原料作为反应底物来探究反应的适用性. 例如当采用对甲基或对甲氧基苯丙烯酸作为反应底物的时候, 能够得到中等左右收率的产物(表 2, Entries 11, 12). 但是当甲基处于邻位的时候, 只得到了 23% 的收率(表 2, Entry 13). 这与前面的结论一致, 说明当苯环上的邻位有官能团的时候, 可能由于位阻的影响, 会降低反应的收率. 最后, 我们采用 3,4,5-三甲氧基苯丙烯酸作为反应底物的时候, 能够得到 31% 的产率, 而文献上想制备相应的苯丙酮化合物则需要比较贵的反应原料.

2.3 机理探究

然后我们对反应的机理做了初步的探究. 首先我们验证了甲基来源. 我们选用氘代 DMSO 与水作为混合溶剂, 用苯丙烯酸作为底物, 其它条件一样, TLC 发现

表2 底物拓展^a

Table 2 Explanation of substrates

$\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH-COOH} \xrightarrow[\text{DMSO/H}_2\text{O, 100}^\circ\text{C}]{\text{K}_2\text{CO}_3, \text{TBHP}} \text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO-CH}_2\text{CH}_3$			
Entry	Substrate	Product	Yield ^b /%
1			59
2			53
3			49
4			55
5			21
6			48
7			19
8			Trace
9			Trace
10			52

续表

Entry	Substrate	Product	Yield ^b /%
11			47
12			52
13			23
14			31

^a Reaction conditions: **2** (1.0 equiv., 0.2 mmol), K₂CO₃ (1.5 equiv., 0.3 mmol), TBHP (4 equiv.) in DMSO/H₂O (0.5 mL/0.5 mL). ^b Isolated yield. The reaction was carried out for 5 h at 100 °C.

有产物生成. 将该产物分离出来并做核磁氢谱, 氢谱发现仍然有甲基峰, 说明甲基不是从 DMSO 中来的[图式 1, (1)]. 从实验结果推测那应该是从过氧叔丁醇中来的. 其次, 我们分别做了在氮气和氧气条件下的反应, 结果发现在氮气条件下得到了更好的反应结果, 而在氧气条件下反应效果很差, 从这组对照实验来看, 产生的甲基自由基比较活泼, 容易被氧气捕获, 而导致反应效率降低[图式 1, (2)和(3)]. 我们再结合相关的文献^[11,12], 给出了一个可能的反应机理. 首先, 过氧叔丁醇均裂, 生成叔丁氧自由基和羟基自由基, 叔丁氧自由基再分解成甲基自由基和丙酮. 而肉桂酸和碱中和生成羧酸盐 **1**, 甲基自由基对其进行一个自由基加成, 得到中间体 **2**, 中间体 **2** 和羟基自由基结合, 生成中间体 **3**, **3** 进一步被氧化得到 β -酮酸 **4**, β -酮酸容易加热分解, 最后得到产物.

3 结论

发展了一个新的肉桂酸类化合物的脱羧/甲基化反应, 得到了苯丙酮的衍生物. 该反应条件温和, 无任何金属催化剂参与, 且用水作为混合溶剂, 反应条件绿色无污染. 该反应的不足之处在于产率在中等左右, 这可能是由于肉桂酸类化合物在加热和碱性条件下本身容易脱羧, 从而产生副产物, 另一方面是甲基自由基本身比较活泼, 导致选择性降低, 也容易产生副产物. 接下来我们仍将对反应机理和反应的拓展做进一步的探究.

