微波对烯丙基芳醚的 Claisen 重排反应影响研究

兰 聪 徐 盼 梁荣辉 许泽龙 夏之宁*

(重庆大学化学化工学院 重庆 400030)

摘要 5种烯丙基芳醚衍生物在无溶剂、无催化剂的条件下进行 Claisen 重排反应, 采用了微波加热和常规加热方式, 比较了同等温度下微波加热和常规加热反应速率的差异. 结果表明微波加热可以显著提高烯丙基芳醚 Claisen 重排反应的速率. 反应温度为 190 °C 时, 微波加热下反应速率可提高 5~10 倍. 微波加热是一种无催化剂、高产率的 Claisen 重排反应的方法.

关键词 无溶剂; 无催化; Claisen 重排; 微波辅助合成; 烯丙基芳醚

Study on the Microwave Effect in the Claisen Rearrangement of the Allyl Phenyl Ethers

Lan, Cong Xu, Pan Liang, Ronghui Xu, Zelong Xia, Zhining*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400030)

Abstract Solvent-free and catalyst-free Claisen rearrangement of five kinds of allyl phenyl ethers were investigated under microwave heating and conventional heating respectively. The effects on the reaction rates by microwave heating and conventional heating were compared. The results demonstrate that microwave heating could greatly accelerate the reaction rate of the Claisen rearrangement. The reaction rates under microwave heating are 5~10 times higher than those acted by conventional heating at 190 °C. The microwave heating is an efficient method of catalyst-free, high yield of Claisen rearrangement.

Keywords solve-free; catalyst-free; Claisen rearrangement; microwave assisted synthesis; allyl phenyl ether

Claisen 重排(Claisen rearrangement)是获得用途广泛的有机中间体的常用反应^[1~3], 在有机合成中有着重要的地位. 传统加热条件下, 该反应有反应温度高、反应时间较长、选择性很差、产率低等缺点. 一些研究者选用各种催化剂来改善以上缺点^[4~6], 但是这些催化剂都是一些较昂贵的过渡金属盐, 具有一定的限制性.

微波加热作为一种新的加热方式, 已经成为有机化学合成中的一种有效手段. 与常规加热相比, 这种加热方式能有效地缩短反应时间、提高反应产率和增加反应选择性^[7~13], 已被广泛地应用到有机合成中. 对于 Claisen 重排反应使用微波辅助加热可以获得高效的结果, 目前已经有一定的基础研究^[14~15], 微波辅助合成成为提高 Claisen 重排反应效率的一个活跃的研究方向.

为了研究微波对烯丙基芳醚的 Claisen 重排反应的影响以及不同取代基在微波加热下的差异, 本工作探索了不同取代的烯丙基芳醚的 Claisen 重排反应, 首先由

苯酚与烯丙基溴在常规加热模式下合成得到不同取代的烯丙基芳醚, 然后采用微波加热和常规加热两种方式, 在等温、无溶剂、无催化剂的条件下进行烯丙基芳醚的 Claisen 重排反应(Scheme 1), 通过比较两种加热方式下反应速率的差异以及反应速率随温度变化规律, 评价微波对烯丙基芳醚的 Claisen 重排反应的影响以及与常规加热下的差异.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Discover 单模聚焦微波合成仪(美国 CEM 公司), IR Affinity-1 CE 红外仪(岛津制作所), LC-900B 高效液相色谱仪(重庆川仪九厂), RE-52AA 旋转蒸发器(上海亚荣升华仪器厂), DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司), 500 MHz 核磁共振波谱仪(AV500, 瑞士 Bruker 公司).

* E-mail: chem_lab_cqu@yahoo.com.cn

Received September 22, 2011; revised December 11, 2011; published online December 23, 2011.

Project supported by the International Science and Technology Cooperation Program of China (No. 2010DFA32680).

科技部国际合作(No. 2010DFA32680)资助项目.

Scheme 1

苯酚(重庆北碚精细化工厂)、甲醇(重庆川东化工(集团)有限公司)、无水碳酸钾(重庆川东化工(集团)有限公司)、无水乙醇(重庆川东化工(集团)有限公司)、石油醚(重庆川东化工(集团)有限公司)、乙酸乙酯(重庆川东化工(集团)有限公司)均为分析纯;邻硝基苯酚(天津市光复精细化工研究所)、对氯苯酚(上海化学试剂采购供应五联化工厂)、对硝基苯酚(上海三爱思试剂有限公司)、对叔丁基苯酚(国药集团化学试剂有限公司)、烯丙基溴(天津市光复精细化工研究所)均为化学纯。

1.2 中间产物烯丙基苯醚的制备

将不同取代基的苯酚与烯丙基溴和无水碳酸钾按物质的量比 1 : 1.1 : 1.2 加入到反应瓶中,以无水乙醇为溶剂,70 °C 条件下进行反应.反应结束后,过滤,将滤液浓缩,柱层析分离,洗脱剂为一定比例的石油醚和乙酸乙酯的混合液.最后得到各种不同取代基的 Claisen 重排的中间产物,计算出中间产物 **b1~b5** 的产率,如表 1 所示。

表 1 各中间产物的产率
Table 1 Yields of the intermediate products

Intermediate product	R ¹	R ²	Yield/%
b1	NO ₂	H	83.13
b2	H	Cl	65.94
b3	H	NO ₂	78.68
b4	H	C(CH ₃) ₃	79.11
b5	H	H	55.01

1.3 常规加热和微波加热的比较

称取等量的重排反应物烯丙基芳醚两份,分别置于微波反应器和 5 mL 的圆底烧瓶中,无溶剂条件下,分别用微波和油浴加热,温度均控制在 190 °C,搅拌下进行反应,反应过程中对反应液定时取样,样品稀释后用 HPLC 检测,检测波长 280 nm,流速为 0.8 mL/min.停止反应后,反应液采用柱层析分离,用一定比例的石油醚和乙酸乙酯混合溶液为洗脱剂,得到相应的产物,用红外光谱和核磁共振波谱进行结构鉴定。

b1: 黄色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 4.69

(dd, *J* = 3.50, 1.50 Hz, 2H), 5.34 (dd, *J* = 10.50, 1.00 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 17.00, 1.00 Hz, 1H), 6.00~6.08 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 16.00 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.00, 1.50 Hz, 1H); IR (KBr) ν: 3084, 1608, 1523, 993 cm⁻¹.

c1: 黄色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.41 (d, *J* = 6.50 Hz, 2H), 5.03~5.07 (m, 2H), 5.87~5.96 (m, 1H), 6.85 (t, *J* = 7.50 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.00 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H); IR (KBr) ν: 3290, 3082, 1639, 1541, 1450 cm⁻¹.

b2: 黄色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 4.49 (d, *J* = 5.00 Hz, 2H), 5.29 (dd, *J* = 10.50, 1.00 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 17.50, 1.50 Hz, 1H), 6.00~6.06 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 16.50, 8.00 Hz, 2H); IR (KBr) ν: 3084, 1649, 1595, 1091, 684 cm⁻¹.

c2: 黄色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.48 (d, *J* = 6.50 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 5.26~5.31 (m, 2H), 6.05~6.12 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.00 Hz, 2H); IR (KBr) ν: 3539, 3080, 1637, 655, 1490 cm⁻¹.

b3: 黄色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 4.64 (d, *J* = 5.00 Hz, 2H), 5.35 (dd, *J* = 10.50, 1.00 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 17.50, 1.00 Hz, 1H), 6.01~6.09 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H); IR (KBr) ν: 3086, 1647, 1591, 1500, 1111 cm⁻¹.

c3: 淡黄色固体. m.p. 77~78 °C (lit.^[18] 70~72 °C). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.58 (d, *J* = 6.50 Hz, 2H), 5.32~5.35 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.08~6.16 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.50 Hz, 1H), 8.17 (t, *J* = 7.00 Hz, 2H); IR (KBr) ν: 3356, 3080, 1639, 1587, 1492 cm⁻¹.

b4: 黄色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.29 (s, 9H), 4.51 (d, *J* = 5.00 Hz, 2H), 5.27 (dd, *J* = 10.50, 1.00 Hz, 1H), 5.4 (dd, *J* = 17.50, 1.50 Hz, 1H), 6.02~6.10 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 9.00 Hz, 2H); IR (KBr) ν: 3039, 2962, 1647, 1581, 1118 cm⁻¹.

c4: 黄色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1.28 (s, 9H), 3.40 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 5.13~5.18

(m, 2H), 5.99~6.07 (m, 1H), 6.73 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.10~7.15 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3510, 3078, 1639, 2964, 1506 cm^{-1} .

b5: 黄色液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 4.52 (dd, $J=3.50, 1.00$ Hz, 2H), 5.27 (dd, $J=10.50, 1.00$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J=17.50, 1.50$ Hz, 1H), 6.02~6.10 (m, 1H), 6.93 (t, $J=7.50$ Hz, 3H), 7.25 (d, $J=7.50$ Hz, 2H); IR (KBr) ν : 3072, 3030, 1649, 1598, 1078 cm^{-1} .

c5: 黄色液体. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.41 (d, $J=6.50$ Hz, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.14~5.18 (m, 1H),

5.98~6.05 (m, 1H), 6.80 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 6.87~6.90 (m, 1H), 7.10~7.14 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3500, 3076, 1637, 3035, 1492 cm^{-1} .

2 结果与讨论

2.1 产率随时间变化情况

在两种加热方式下, 根据不同反应时间点各种产物的 HPLC 峰面积, 计算得到对应时间点的产率, 做出各反应的速率曲线(图 1 所示).

图 1 反应速率曲线

Figure 1 The curve of the reaction rate

(a) *o*-Nitro-phenyl allyl ether (**b1**), mobile phase: methanol/water ($V:V=70:30$); (b) *p*-chloro-phenyl allyl ether (**b2**), mobile phase: methanol/water ($V:V=80:20$); (c) *p*-nitro-phenyl allyl ether (**b3**), mobile phase: methanol/water ($V:V=80:20$); (d) *p*-tert-butyl-phenyl allyl ether (**b4**), mobile phase: methanol/water ($V:V=95:5$); (e) allyl phenyl ether (**b5**), mobile phase: methanol/water ($V:V=80:20$); open synthesis system and infrared thermometer system

由图 1a 可知, 邻硝基烯丙基芳醚在微波加热下只需 30 min 可以达到 91.72% 的产率, 在常规加热下, 30 min 几乎没有产物生成, 反应 6 h 的产率也只有 87.87%; 图 1b, 对氯烯丙基苯醚在微波加热下反应 90 min, 产率能达到 95.40%, 在常规加热下, 90 min 的产率只有 12.27%, 要反应 8 h 才能达到 92.68% 的产率; 在图 1c 中, 对硝基烯丙基苯醚在微波加热条件下反应 1 h, 产率可以达到 62.40%, 在常规加热条件下产率仅有 2.08%, 即使反应延长反应时间至 10 h, 产率也只有 35.69%; 图 1d 中, 对叔丁基烯丙基苯醚在微波加热下反应 90 min, 其产率可以达到 89.92%, 常规加热条件下的产率只有 4.79%, 反应 6 h 基本达到反应平衡, 产率也只能达到 82.06%; 图 1e 中, 烯丙基苯醚在微波加热条件下反应 2 h 的产率有 39.73%, 常规加热条件下产率只有 7.00%, 加热 10 h 才能达到与微波 2 h 同等的产率. 从 5 个反应总结出, 微波加热条件下的反应速率比常规加热有明显的提高, 其反应速率提高了 5~10 倍. 如文献[16]所报道, 微波对化学反应的影响一方面表现微波可以改变分子能量, 微波能不仅可以以振动能的形式存储于分子中, 还会转化为分子间势能, 引起分子能量的提高. 另一方面微波可以改变分子的取向, 使偶极分子做定向排列, 促进反应分子相对于其共同质心的运动. 通过这两方面的共同作用, 微波大大提高了分子的有效碰撞频率, 加快了反应的速率.

2.2 不同温度下速率的影响

图 2 是 **b1**(邻硝基烯丙基芳醚)在微波加热不同温度下的速率曲线. 在 120 °C 下, 反应 1 h 后, 产率为 0, 此反应基本没发生; 当温度升高到 140 和 160 °C 时, 反应速率有所提高, 反应 1 h 基本平衡, 但产率不到 30%; 温

图 2 微波加热不同温度下 **b1** 反应的速率曲线(HPLC 流动相为 70% 甲醇水溶液)

Figure 2 The curve of the reaction rate of **b1** by microwave heating at different temperatures (mobile phase: methanol/water, $V:V=70:30$)

度升高 170 °C 时, 反应速率有明显的提高, 反应 1 h 产率就大于 60%. 这说明温度对此重排反应的反应速率和产率有明显影响, 温度越高, 反应速率越快. 在图 1a 中, 常规加热条件下, 温度控制在 190 °C, 虽反应 6 h 产率可以达到 88.01%, 但反应 1 h 时, 产率只有 10.96%. 从反应速率上, 在 190 °C 下常规加热的反应速率比在 140 °C 下微波加热的反应速率慢. 说明微波加热下, 反应速率明显提高, 即使微波加热的温度低于常规加热 50 °C, 微波加热的反应速率也高于常规加热的反应速率.

2.3 不同温度微波加热与常规加热的比较

图 3 为 **b1**(邻硝基烯丙基芳醚)在微波加热和常规加热下, 反应温度分别为 170, 160 和 140 °C 下的反应速率曲线. 图 3 表明, 随着反应温度的降低, 两种加热方式下的反应速率都降低, 当反应温度为 120 °C 时, 反应 1 h, 反应几乎不发生. 这是由于反应温度越低, 反应物的活性就越低, 反应速率也越慢. 但在 170, 160 和 140 °C 下, 微波仍然具有促进该反应发生的作用, 但是这种加速作用明显低于 190 °C, 并且随着温度的下降, 微波对该反应的促进作用也降低. 120 °C 时, 两种加热方式下都不发生反应, 微波的促进作用也消失, 这可能是由于温度太低, 不足以使该反应发生, 微波的促进作用也不能得以体现.

2.4 微波对不同取代基的影响

Pincock 等^[17]的研究表明, 烯丙基芳醚在进行 Claisen 重排反应, 苯环对位有供电子基团取代时, 烯丙基芳醚的 C—O 键的解离能降低, C—O 键更容易断裂, 反应速度加快; 当被吸电子基团取代时, 效果却相反, 反应速率减慢. 表 2 为微波加热下对位有不同取代基的反应物各时间点的产率. 由表 2 看出, 微波加热对位有氯、叔丁基和硝基取代的烯丙基芳醚各时间点的产率都明显高于没有取代的反应产率, 表明在微波加热下, 对位不管是供电子基团的叔丁基, 还是吸电子基团的氯和硝基, 反应速率都要比没有取代基的反应速率快, 这与 Pincock 等在常规条件下的研究有所不同. 这可能是由于苯环上有取代基之后, 其偶极发生变化, 微波吸收的能力增强, 微波对反应的作用更加明显, 反应速率就比没有取代基的反应速率要快.

表 2 微波加热不同时间点的产率

Table 2 Yields at different time points by microwave heating

Reactant	R ²	Yield/%		
		10 min	30 min	60 min
b2	Cl	11.64	35.30	81.41
b3	NO ₂	11.28	35.12	62.41
b4	C(CH ₃) ₃	11.40	35.25	80.89
b5	H	2.46	6.75	13.51

图 3 微波加热和常规加热不同温度下 **b1** 重排的速率曲线 (HPLC 流动相为 70% 甲醇水溶液)

Figure 3 The curve of the reaction rate of **b1** by microwave heating and conventional heating at different temperatures (mobile phase: methanol/water, $V:V=70:30$)

(a) 170 °C, (b) 160 °C, (c) 140 °C

通过以上微波加热和常规加热两种方式的比较, 发现微波加热下的该 Claisen 重排反应的反应速率大大提高, 重排反应可以快速地完成; 同时, 微波对有取代基的烯丙基芳醚的反应促进作用要强于没有取代基的反

应. 这些效果体现微波存在一定的特殊效应, 其加热效果与常规加热存在很大差异. 但加热的过程中, 可能经历了不同的温度状态和加热时间; 而且在微波加热下, 微波存在选择性加热, 可能造成温度梯度等现象, 这都有可能出现不同反应的结果. 所以本实验还未能从本质上证明这种特殊效应的机理就是微波非热效应.

3 结论

通过微波加热和常规加热两种方式, 比较了 Claisen 重排的反应速率和产率的差异. 结果表明微波加热能够促进该类 Claisen 重排反应的发生, 反应温度为 190 °C 时, 反应速率是常规加热下的 5~10 倍. 说明微波加热可以促进此类 Claisen 重排反应的发生, 使该类 Claisen 重排在无溶剂、无催化下快速地完成.

References

- [1] Liu, Z. H.; Qu, H. C.; Gu, X. Y.; Lee, K. S.; Bryan, G.; Kumirov, V. K.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(27), 3518.
- [2] Bruder, M.; Smith, S. J.; Blake, A. J.; Moody, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7(10), 2127.
- [3] Camp, J. E.; Craig, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50(26), 3503.
- [4] Biswas, S.; Maiti, S.; Jana, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 41(39), 2861.
- [5] Ollevier, T.; Mwene-Mbeja, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(24), 4051.
- [6] Hiersemann, M.; Abraham, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002(9), 1461.
- [7] Wang, S. L.; Cheng, C.; Gong, F.; Wu, F. Y.; Jiang, B.; Zhou, J. F.; Tu, S. J. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 2101.
- [8] Andrade, M. M. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12(2), 245.
- [9] Ye, P.; Sargent, K.; Stewart, E.; Liu, J. F.; Yohannes, D.; Yu, L. B. *J. Org. Chem.* **2006**, 71(8), 3137.
- [10] Gao, R.; Canney, D. J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(21), 7451.
- [11] Chai, H. S.; Lam, Y. L. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12(2), 286.
- [12] Chebanov, V. A.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Musatov, V. I.; Knyazeva, I. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2006**, 8(3), 427.
- [13] Yamashita, H.; Mitsukura, Y.; Kobashia, H.; Hirokia, K.; Sugiyama, J. I.; Onishib, K.; Sakamoto, T. *Appl. Catal., A* **2010**, 381(1~2), 145.
- [14] Yamamoto, T.; Enokida, H.; Fujimoto, M. *Green Chem.* **2003**, 5(6), 690.
- [15] Schobert, R.; Gordon, G. J.; Mullen, G.; Stehle, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(6), 1121.
- [16] Chen, X. X.; Xu, P.; Xia, Z. N. *Chemistry* **2009**, (8), 674 (in Chinese). (陈新秀, 徐盼, 夏之宁, 化学通报, **2009**, (8), 674.)
- [17] Pincock, A. L.; Pincock, J. A.; Stefanova, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(33), 9768.
- [18] Willem, A. L. V. O.; Garreth, L. M.; Lee, G. M.; Samuel, K.; Simon, S. M.; Natalie, T.; Charles, B. D. K. *Tetrahedron* **2005**, 61(32), 7746.

(Zhao, C.)