碳酸铯存在下铁催化立体选择性合成(Z)-2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物

梁淋峰^{a,b} 方奇^a 徐晓冰^a 李艳忠^{*,a}^(a) 华东师范大学化学系 上海 200062)^(b) 上海工程技术大学 上海 201620)

摘要 通过 Sonogashira 偶联反应合成了邻炔丙基醚苯酚衍生物, 在 Cs₂CO₃ 存在和 FeCl₃ 的催化下, 进而发生分子内环化反应, 立体选择性地合成了一系列(Z)-2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物. 产物的结构通过了 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 等表征.

关键词 铁催化; 1,4-苯并二噁烷; 邻炔丙基醚苯酚; 立体选择性合成

Iron-Catalyzed Stereoselective Synthesis of (Z)-2-Ylidene-1,4-benzodioxanes in the Presence of Cs₂CO₃Liang, Linfeng^{a,b} Fang, Qi^a Xu, Xiaobing^a Li, Yanzhong^{*,a}^(a) Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai 200062)^(b) Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620)

Abstract A series of monopropargyl catechol derivatives synthesized via the Sonogashira coupling reaction were stereoselectively converted to (Z)-2-ylidene-1,4-benzodioxanes using FeCl₃ as the catalyst, and structurally characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS techniques.

Keywords iron catalysis; 1,4-benzodioxane; monopropargyl catechol; selective synthesis

包含 1,4-苯并二噁烷骨架的化合物, 由于其广泛地存在于许多重要的天然产物之中和具有独特的生物活性, 多年来一直受到有机化学家的广泛关注^[1~4]. 特别是许多 2-取代的 1,4-苯并二噁烷衍生物可以在临床上作为 α 或 β -阻断剂, 在抗抑郁、抗高血压、降血糖治疗中具有重要的作用^[5~7]. 关于 2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物的合成方法文献中已有相关报道, 主要包括: (1) 钯催化的邻苯二酚和丙炔碳酸酯的缩合反应制备^[8~10], (2) 邻炔丙基醚苯酚类化合物与卤代烃在钯的催化下一锅法合成^[11], (3) 邻炔丙基醚苯酚类化合物的分子内关环反应制

备^[12,13]. 这些方法都取得了良好的结果, 但反应需要使用钯、汞等价格昂贵或对环境造成污染的金属催化剂. 探索一种可持续的、对环境友好的合成方法来合成 2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物是现代合成化学的需要. 本文报道了 FeCl₃ 催化的邻炔丙基醚苯酚衍生物的分子内环化反应, 高效、立体选择性地合成了一系列 Z 型 2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物(Scheme 1). 铁催化剂具有价格低廉、容易制备、对环境友好等特点, 为 2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物的制备提供了一种新型、环保的新方法.

Scheme 1

* E-mail: yzli@chem.ecnu.edu.cn

Received July 11, 2011; revised September 21, 2011; accepted October 21, 2011.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

JNM-EX400 核磁共振仪(CDCl₃ 作溶剂, 内标为 TMS), Fisher-Johns SLO-BLO 熔点仪, SHIMADZU GC-14A 气象色谱仪, 温度计未校正.

1.2 邻炔丙基醚苯酚衍生物 2a~2g 的合成

2a~2e 按照文献[13]方法合成(以 **2a** 为例): 氮气保护下, 向 25 mL Schlenk 反应管中依次加入单炔丙基邻苯二酚(**1**) (3.58 mmol), 三乙胺(10 mL)、碘苯(5.37 mmol), 三苯基膦氯化钼(0.072 mmol)和碘化亚铜(0.143 mmol), 50 °C 搅拌 1 h, 然后冷却至室温, 旋转蒸发去除三乙胺后加入水、乙醚萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤和浓缩后进行柱层析分离[200~300 目硅胶, *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=8:1]得到淡黄色液体 **2a**^[13], 分离收率 83%, 结构表征数据参见文献[13].

2b: 黄色固体, 分离收率 73%. m.p. 73~74 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.83 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.77~6.94 (m, 4H), 7.17~7.26 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 57.77, 84.36, 86.53, 112.99, 115.13, 120.11, 120.40, 122.60, 128.64, 132.96, 134.88, 144.77, 146.13. HRMS calcd for C₁₅H₁₁ClO₂ 258.0448, found 258.0449.

2c: 黄色固体, 分离收率 68%. m.p. 47~48 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.18 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.72~6.96 (m, 6H), 7.20~7.21 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 21.31, 57.80, 82.74, 87.78, 112.96, 115.02, 118.81, 120.01, 122.35, 128.96, 131.57, 138.89, 144.85, 146.06. HRMS calcd for C₁₆H₁₄O₂ 238.0994, found 238.0991.

2d: 黄色固体, 分离收率 70%. m.p. 55~57 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.80 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.82~7.01 (m, 6H), 7.36~7.38 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 55.27, 58.15, 82.08, 87.76, 113.17, 113.99, 114.07, 115.06, 120.11, 122.50, 133.33, 145.01, 146.26, 164.04. HRMS calcd for C₁₆H₁₄O₃ 254.0943, found 254.0949.

2e: 黄色固体, 产率 60%. m.p. 142~143 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 5.00 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.88~7.04 (m, 4H), 7.55~7.58 (m, 2H), 8.17~8.19 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 57.73, 85.74, 88.61, 113.12, 115.35, 120.22, 122.95, 123.57, 128.76, 132.54, 144.69, 146.26, 147.51. HRMS calcd for C₁₅H₁₁NO₄ 269.0688, found 269.0685.

2f, 2g 合成方法及结构表征数据见文献[11, 14].

1.3 2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物 3a~3f 的合成

以 **3a**^[11] 为例: 氮气保护下, 向 25 mL Schlenk 反应管中依次加入 **2a** (0.3 mmol), 甲苯(3 mL), 三氯化铁(0.06 mmol), 碳酸铯(0.6 mmol), 搅拌下使之回流 8 h, 然后冷至室温, 加水淬灭反应, 乙醚萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤和浓缩后进行柱层析分离[200~300 目硅胶, *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯)=80:1]得到淡黄色液体 **3a**, 分离收率 90%.

3b: 白色固体, 分离收率 71%. m.p. 98~99 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.59 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.95~7.13 (m, 4H), 7.31 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 65.96, 105.79, 116.70, 117.48, 122.35, 122.77, 128.51, 130.04, 132.36, 132.71, 142.30, 143.92, 144.06. HRMS calcd for C₁₅H₁₁ClO₂ 258.0448, found 258.0442.

3c: 白色固体, 分离收率 78%. m.p. 97~98 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.37 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 6.95~6.97 (m, 3H), 7.15~7.19 (m, 3H), 7.60 (d, *J*=8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 21.26, 66.11, 107.00, 116.73, 117.41, 122.20, 122.44, 128.76, 129.08, 131.32, 136.71, 142.56, 142.75, 144.11. HRMS calcd for C₁₆H₁₄O₂ 238.0994, found 238.0993.

3d: 白色固体, 分离收率 57%. m.p. 66~67 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.74 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.81~7.16 (m, 6H), 7.54~7.56 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 55.21, 66.10, 106.70, 113.79, 116.69, 117.41, 122.16, 122.39, 126.91, 130.13, 141.87, 142.58, 144.13, 158.43. HRMS calcd for C₁₆H₁₄O₃ 254.0943, found 254.0938.

3e (*Z* 型): 黄色固体, 分离收率 29%. m.p. 119~120 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.61 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 6.96~7.00 (m, 3H), 7.13~7.15 (m, 1H), 7.79 (d, *J*=8 Hz, 2H), 8.17 (d, *J*=8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 65.75, 104.69, 116.67, 117.52, 122.56, 123.32, 123.63, 129.06, 141.05, 141.93, 144.00, 145.84, 146.94. HRMS calcd for C₁₅H₁₁NO₄ 269.0688, found 269.0690.

3e (*E* 型): 黄色固体, 分离收率 32%. m.p. 154~155 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.80 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.94~7.29 (m, 4H), 7.28 (d, *J*=8 Hz, 2H), 8.20 (d, *J*=8 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 60.67, 107.58, 116.48, 117.22, 122.64, 122.69, 123.87, 129.29, 141.35, 142.37, 143.92, 146.41, 148.23. HRMS calcd for C₁₅H₁₁NO₄ 269.0688, found 269.0687.

3f: 无色液体, 分离收率 42%, 结构表征数据见文献[11].

4g: 淡黄色液体, 分离收率 10%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.85 (t, $J=8$ Hz, 3H), 1.25~1.30 (m, 2H), 1.48~1.54 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.47~2.51 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 6.65~6.67 (m, 1H), 6.92~6.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 11.90, 13.88, 22.44, 23.42, 31.73, 109.45, 111.24, 115.40, 122.85, 131.54, 140.34, 141.92, 150.58. HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 204.1150, found 204.1153.

2 结果与讨论

2.1 成环反应条件的优化

首先以 **2a** 作为底物, 对环化反应的条件进行了探索. 如表 1 所示: 当只加 20% FeCl_3 等催化剂时, 8 h 后没有期望的目标产物 **3a** 出现(表 1, Entries 1~2), 当只添加 2.0 equiv. Cs_2CO_3 , 8 h 后仅得到 10% 的目标产物(表 1, Entry 3). 接下来尝试同时加入催化剂和碱, 当使用碳酸钾为碱时, 反应同样不能发生(表 1, Entry 4). 令人鼓舞的是, 当同时加入 Cs_2CO_3 和铁催化剂时, 反应收率有了明显提高(表 1, Entries 5~6), 其中 Cs_2CO_3 和 FeCl_3 搭配时反应效果最好, 分离收率为 90%(表 1, Entry 6). 减少催化剂或碱的量, 收率会有较大下降(表 1, Entries 7~9). 因此, 该环化反应的最佳条件确定为: 20 mol% 的 FeCl_3 作催化剂, 2.0 equiv. Cs_2CO_3 作碱, 110 $^\circ\text{C}$ 在甲苯中反应.

表 1 成环反应的条件筛选^a

Table 1 Optimization of cyclization reaction conditions

Entry	催化剂/mol%	碱/mol%	时间/h	产率 ^b /%
1	FeCl_3 (20)	—	8	None
2	$\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (20)	—	8	None
3	—	Cs_2CO_3 (200)	8	10
4	FeCl_3 (20)	K_2CO_3 (200)	8	None
5	$\text{Fe}(\text{acac})_3$ (20)	Cs_2CO_3 (200)	8	55
6	FeCl_3 (20)	Cs_2CO_3 (200)	8	90 ^c
7	FeCl_3 (20)	Cs_2CO_3 (100)	8	60
8	FeCl_3 (20)	Cs_2CO_3 (50)	8	Trace
9	FeCl_3 (10)	Cs_2CO_3 (200)	24	40

^a 甲苯中 110 $^\circ\text{C}$ 反应; ^b NMR 收率; ^c 分离收率.

在最佳条件下探索了该反应的适用范围, 发现当环化原料酚中的炔基上连有苯环时, 不论苯环上有供电子基或者吸电子基, 都能够以较高的收率立体选择性得到 *Z* 型产物. 唯独不同的是当苯环的对位为强吸电子基硝基时, 同时得到了 *Z* 型和 *E* 型两种环化产物, 这可能是硝基的强吸电子作用促使该环化反应速度加快, 倾向于是一个动力学控制的反应过程, 反应决速步骤的加快

使反应失去了选择性. 出乎意料的是当尝试将原料酚中炔基上的取代基换为丁基时, 并没有得到预期的目标产物, 而是生成了苯并呋喃衍生物 **4g**, 收率仅有 10%. 我们推测该反应历程可能是 **2g** 首先发生了一个克莱森重排, 生成了中间体 **M**, 然后中间体 **M** 中氧负离子再进攻联烯中间的碳, 发生分子内氧环化得到了苯并呋喃衍生物(Scheme 2).

Scheme 2

2.2 产物构型的鉴定

首先合成的环化产物之一 **3a** 为已知物, 其氢谱、碳谱与文献[11]中已确定的 *Z* 型结构一致. 另外据文献报道^[15~16]环化产物 **3** 的 *Z* 型异构体中烯基氢的化学位移值一般出现在 δ 5~6, 而 *E* 型由于邻近氧的去屏蔽效应, 会向低场移动, 大于 δ 6. 我们得到的产物中烯基氢的化学位移值都在 δ 5.5 左右, 证明了产物是 *Z* 构型的. 其中唯独产物 **3e** 得到了两种异构体, 一个烯基氢在 δ 5.60, 为 *Z* 构型, 另一个在 δ 6.47, 为 *E* 构型.

3 结论

发展了一种 FeCl_3 催化下的 2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物合成的新方法. 该方法使用了廉价、环境友好的铁催化剂, 以较高的收率、立体选择性合成了一系列 *Z* 型 2-亚基-1,4-苯并二噁烷衍生物.

References

- [1] Merlini, L.; Zanarotti, A.; Pelter, A.; Haensel, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 695.
- [2] Arnone, A.; Merlini, L.; Zanarotti, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 696.
- [3] Bosseray, P.; Guillaumet, G.; Coudert, G.; Wasserman, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1387.
- [4] Wang, Q. A.; Chen, Q. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, 20, 910 (in English). (汪秋安, 陈清奇, 有机化学, **2000**, 20, 910.)
- [5] Marciniak, G.; Delgado, A.; Leclerc, G.; Decker, N.; Schwartz, J. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1402.
- [6] Ruffolo, Jr. R. R.; Bondinell, W.; Hieble, J. P. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3681.
- [7] Quaglia, W.; Pigni, M.; Leornadi, A.; Taddei, C.; Melchiorre, C. *J.*

- Med. Chem.* **1996**, 39, 2253.
- [8] Labrosse, J. R.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9025.
- [9] Labrosse, J. R.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2813.
- [10] Dominczak, N.; Lhoste, P.; Kryczka, B.; Sinou, D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 264, 110.
- [11] Chowdhury, C.; Chaudhury, G.; Guha, S.; Kundu, N. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1863.
- [12] Basak, A.; Bhattacharya, G.; Mallik, U. K.; Khamrai, U. K. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 367.
- [13] Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 3161.
- [14] Kalgutkar, A. S.; Kozak, K. R.; Crews, B. C.; Marnett, L. J. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4800.
- [15] Yamamoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 649.
- [16] Arcadi, A.; Burini, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F.; Pietroni, B. R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 976.

(Qin, X.; Lu, Z.)