

β -氟- α,β -不饱和酯的绿色合成

任爱山, 高文霞, 余小春[†]

(温州大学化学与材料工程学院, 浙江温州 325035)

摘要: 研究了在无溶剂条件下羰基化合物、溴氟乙酸乙酯和三苯基膦三组分的“一锅法”反应, 制备了一系列的 β -氟- α,β -不饱和酯. 本合成方法具有简便、原料价格便宜、反应快速、产率较高、对环境污染小等优点.

关键词: β -氟- α,β -不饱和酯; 一锅法; 溴氟乙酸乙酯; 无溶剂

中图分类号: O623.624 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-3563(2009)01-0016-06

DOI: 10.3875/j.issn.1674-3563.2009.01.04 本文的 PDF 文件可以从 xuebao.wzu.edu.cn 获得

碳碳双键的合成是有机合成化学中重要的反应之一, 在复杂天然产物的合成中有着重要的作用, 因此在有机合成中研究碳碳双键的合成方法具有重要意义. 在众多的碳碳双键化合物中, 含氟有机化合物由于其具有很好的生理活性, 近年来受到广泛关注^[1-2], 并且在众多领域中得到广泛应用. 例如, 它可以用作除草剂^[3-4]、杀虫剂^[5]等, 因此, 研究在有机化合物中引入氟原子等含氟基团具有广阔的应用前景.

有关 β -氟- α,β -不饱和酯合成的报道很多, 例如: 可通过含氟磷酸酯和羰基化合物的 Homer-Wadsworth-Emmons 反应制得, 但该方法的中间体不稳定, 需要严格的无水条件; 以氟代化合物作为主要中间体原料, 通过发生消去反应来合成^[6-7], 但该方法中氟代化合物不是起始原料, 需要制备, 过程繁琐, 步骤较多; 以羰基化合物和卤代酯为主要起始原料, 用“一锅法”反应来制备^[8-9], 该方法具有容易操作、反应步骤简单等优点. 沈延昌^[8]等在三苯基膦钯催化剂存在的条件下, 用醛、碘氟乙酸乙酯和三丁基肿, 通过“一锅法”合成了 β -氟- α,β -不饱和酯, 在该合成路线中, 用到了三苯基膦钯和三丁基肿, 但是三苯基膦钯催化剂价格昂贵, 且三丁基肿毒性较大.

本文将采用价格便宜的催化剂(或无催化剂)且在环境友好的条件下制备 β -氟- α,β -不饱和酯.

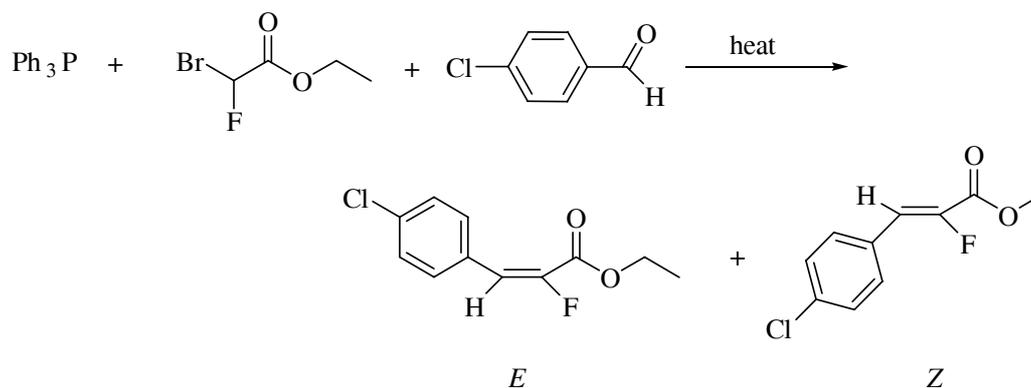
1 探索 β -氟- α,β -不饱和酯的合成反应条件

本文主要以溴氟乙酸乙酯、羰基化合物、三苯基膦为原料, 在加热的条件下, 探索合成 β -氟- α,β -不饱和酯的反应条件. 在探索过程中, 羰基化合物均以对氯苯甲醛为原料, 反应式如下所示.

收稿日期: 2008-05-10

基金项目: 浙江省教育厅科研项目(20051284)

作者简介: 任爱山(1982-), 女, 内蒙古呼和浩特人, 硕士研究生, 研究方向: 有机合成. [†] 通讯作者, xiaochunyu@wzu.edu.cn



1.1 溶剂的选择

本文主要使用了以下几种溶剂进行条件的筛选, 结果如表 1 所示.

从表 1 可以看到, 在溶剂 DMF 存在的条件下, 产物的产率要比其它溶剂存在时高. 所以下面其它条件的探索均以 DMF 作为溶剂.

1.2 催化剂的选择

催化剂的选择主要从价格便宜及简单易得方面考虑, 本文在溶剂 DMF 存在的条件下, 采用了以下几种催化剂进行条件探索, 结果如表 2 所示.

从表 2 可以看到, 在溶剂 DMF 存在的条件下, 加入不同的催化剂进行反应, 产物的产率与无催化剂时相比基本相当, 有的还稍微低了一点. 综合考虑, 本文采用在无催化剂存在的条件下进行反应.

1.3 有无溶剂的选择

在 DMF 溶剂中, 虽然无催化剂存在时反应条件较好, 产率最高也只有 51.8%, 为中等收率. 我们在实验过程中惊奇地发现, 如果不加溶剂, 将溴氟乙酸乙酯、羰基化合物、三苯基磷三组分直接放在一起, 进行加热, 收率可大幅提高, 达 72.3%. 这说明, 该反应可以在无催化剂、无溶剂存在的条件下进行, 反应过程具有价格便宜, 环境友好的特点.

2 β -氟- α,β -不饱和酯的合成与结果讨论

2.1 β -氟- α,β -不饱和酯的合成

本文进一步研究溴氟乙酸乙酯、三苯基磷与不同羰基化合物在无溶剂、无催化剂的条件下进行的“一锅法”反应, 合成了一系列的 β -氟- α,β -不饱和酯, 反应式如下所示, 合成化合物的实验数据见表 3.

2.2 结果讨论

(1) 通过谱图分析, 可以看到在形成的化合物中存在两种异构体, 且以 Z 型异构体为主. 下

表 1 不同溶剂下的反应结果

Table 1 Data of the Reaction in Different Solvents

溶 剂	产率/%
DMF	51.8
CHCl ₃	31.5
THF	37.5
CH ₃ CN	32.4

表 2 不同催化剂下的反应结果

Table 2 Data of the Reaction in the Presence of Different Catalysts

催化 剂	产率/%
—	51.8
Zn	51.4
Fe	47.1
Zn/I ₂	45.6
Fe/I ₂	43.2

2.3 结 论

本文研究了在无辅助剂、无溶剂的条件下,以溴氟乙酸乙酯、三苯基膦与醛为原料的“一锅法”反应,合成了一系列的 β -氟- α,β -不饱和酯.该方法具有操作简便、反应试剂易得、环境友好等特点.同时基于含氟原子或基团的化合物具有很好的生物活性,在药物方面有广泛的应用,该方法对含氟药物的合成具有一定的意义.

3 实验部分

本文所描述的实验,若所述反应对水、空气敏感,则反应在氮气保护下进行,其它反应在常规装置中进行.所用溶剂使用前均经干燥处理.四氢呋喃使用前在氮气保护下经钠/二苯甲酮回流重蒸,三氯甲烷、DMF经氯化钙回流重蒸,乙腈经五氧化二磷回流重蒸.其它试剂均为市售,固体原料直接使用,液体原料在使用前重蒸.反应用薄层层析板(TLC)跟踪,2F1-II型紫外透射反射分析仪(254nm)检测.产物用制备薄层板或柱层析(硅胶H300-400目)纯化、分离.展开剂见具体实验.

$^1\text{H NMR}$ 由 Bruker Avance 300MHz 型核磁共振仪测定,用 CDCl_3 作溶剂,TMS 作内标.FT-IR 由 Bruker Vector 55 型红外光谱仪测定,固体采用压片法,液体采用液膜法.MS 用 HP5989B 质谱仪测定,EI 方式电离.元素分析由 EA1112 型元素分析仪测定.

3.1 β -氟- α,β -不饱和酯合成的一般步骤

在试管反应器中加入 0.314g(1.2mmol)三苯基膦、0.185g(1.0mmol)溴氟乙酸乙酯和 1.0mmol 醛进行无溶剂的反应,在油浴中保持反应温度为 110°C ,发现有粘稠状液体的混合物生成,反应过程中用 TLC 监测,4-5h 后结束反应.反应结束后,用乙醇把混合物溶解,减压抽除乙醇,浓缩,用快速柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯),得到 β -氟- α,β -不饱和酯.

3.2 数据表征

1a: Ethyl 2-fluoro-3-(4-nitrophenyl) propenoate

Yield: 75.6%; $Z/E = 68:32$. IR (KBr) (cm^{-1}): 2 992, 1 726, 1 659, 1 596, 1 516, 1 343, 1 281, 1 099, 1 019, 902, 856, 762, 690. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.26 (E) + 1.40 (Z) (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); 4.26 (E) + 4.39 (Z) (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$); 6.92 (E) + 6.98 (Z) [d, 1H, $J = 21\text{Hz}$ (E), 34Hz (Z)]; 7.61 (E) + 7.80 (Z) (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$); 8.22 (E) + 8.27 (Z) (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$). MS: m/z (%) 239(M^+ , 100), 211(52), 194(27), 181(29), 161(26), 148(38), 120(31), 109(25), 101(34). Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FNO}_4$: C, 55.23; H, 4.21. Found C, 55.11; H, 4.28.

1b: Ethyl 2-fluoro-3-(4-chlorophenyl) propenoate

Yield: 72.3%; $Z/E = 66:34$. IR (neat) (cm^{-1}): 2 982, 1 730, 1 658, 1 592, 1 486, 1 371, 1 225, 1 103, 1 017, 887, 825, 537. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.26 (E) + 1.38 (Z) (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); 4.25 (E) + 4.35 (Z) (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$); 6.85 (E) + 6.88 (Z) [d, 1H, $J = 22\text{Hz}$ (E), 35Hz (Z)]; 7.38-7.43 (m, 4H). MS: m/z (%) 230($[\text{M}+2]^+$, 35), 228(M^+ , 100), 200(43), 183(65), 152(35), 136(41), 125(73), 120(76), 99(33), 77(46), 57(43). Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClFO}_2$: C, 57.78; H, 4.41. Found C, 57.65; H, 4.46.

1c: Ethyl 2-fluoro-3-(4-hydroxyphenyl) propenoate

Yield: 64%; $Z/E = 65:35$. IR (KBr) (cm^{-1}): 2 984, 1 700, 1 657, 1 602, 1 515, 1 441, 1 375,

1 277, 1 211, 1 018, 903, 835, 761, 511. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.30 (*E*) + 1.39 (*Z*) (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); 4.29 (*E*) + 4.36 (*Z*) (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$); 6.81 (*E*) + 6.87 (*Z*) [d, 1H, $J = 16\text{Hz}$ (*E*), 22Hz (*Z*)]; 6.83 (*E*) + 7.45 (*Z*) (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$); 6.92 (*E*) + 7.56 (*Z*) (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$); 9.81-9.86 (m, 1 H). MS: m/z (%) 210(M^+ , 100), 182(31), 162(36), 145(15), 138(23), 118(33), 109(20), 83(14). Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_3$: C, 62.85; H, 5.27. Found C, 62.63; H, 5.35.

1d: Ethyl 2-fluoro-3-(4-*N,N*-dimethylaminophenyl) propenoate

Yield: 42%; $Z/E = 91:9$. IR (KBr) (cm^{-1}): 2926, 1 717, 1 653, 1 607, 1 526, 1 369, 1 183, 1 095, 1 020, 688, 508. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.29 (*E*) + 1.38 (*Z*) (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); 2.97 (*E*) + 3.00 (*Z*) (s, 6H, $J = 14\text{Hz}$); 4.25 (*E*) + 4.33 (*Z*) (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$); 6.64 (*E*) + 6.69 (*Z*) (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$); 6.81 (*E*) + 6.86 (*Z*) (d, 1H, $J = 37\text{Hz}$); 7.42 (*E*) + 7.56 (*Z*) (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$). MS: m/z (%) 237(M^+ , 100), 208(79), 192(13), 165(15). Anal. calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$: C, 65.81; H, 6.80. Found C, 65.62; H, 6.89.

1e: Ethyl 2-fluoro-3-(4-methylphenyl) propenoate

Yield: 62.5%; $Z/E = 71:29$. IR (neat) (cm^{-1}): 2 982, 1 729, 1 659, 1 513, 1 375, 1 283, 1 218, 1 101, 1 021, 896, 811, 576. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.28 (*E*) + 1.39 (*Z*) (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); 2.36 (*E*) + 2.38 (*Z*) (s, 3H, $J = 4.8\text{Hz}$); 4.27 (*E*) + 4.35 (*Z*) (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$); 6.85 (*E*) + 6.90 (*Z*) [d, 1H, $J = 23\text{Hz}$ (*E*), 36Hz (*Z*)]; 7.17 (*E*) + 7.22 (*Z*) (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$); 7.40 (*E*) + 7.55 (*Z*) (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$). MS: m/z (%) 208(M^+ , 20), 199(75), 183(73), 152(50), 119(84), 91(30), 77(100), 57(32), 51(60). Anal. Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_2$: C, 69.22; H, 6.29. Found C, 69.45; H, 6.21.

1f: Ethyl 2-fluoro-3-(2-methoxyphenyl) propenoate

Yield: 66.5%; $Z/E = 69:31$. IR (neat) (cm^{-1}): 2 980, 1 728, 1 658, 1 596, 1 473, 1 251, 1 109, 1 024, 899, 756. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.24 (*E*) + 1.37 (*Z*) (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); 3.81 (*E*) + 3.85 (*Z*) (s, 3H); 4.20 (*E*) + 4.34 (*Z*) (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$); 6.86 (*E*) + 6.97 (*Z*) [d, 1, $J = 21\text{Hz}$ (*E*), 36Hz (*Z*)]; 7.19 (*E*) + 7.31 (*Z*) (4H, $J = 9\text{Hz}$). MS: m/z (%) 224(M^+ , 100), 193(14), 179(24), 165(93), 149(18), 131(36), 109(30). Anal. calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_3$: C, 64.28; H, 5.84. Found C, 64.15; H, 5.89.

1g: Ethyl 2-fluoro-3-phenylpropenoate

Yield: 52.1%; $Z/E = 85:15$. IR (neat) (cm^{-1}): 2 984, 1 730, 1 658, 1 450, 1 368, 1 281, 1 202, 1 101, 1 019, 768, 693. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.24 (*E*) + 1.39 (*Z*) (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); 4.28 (*E*) + 4.38 (*Z*) (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$); 6.92 (*E*) + 6.95 (*Z*) [d, 1H, $J = 22\text{Hz}$ (*E*), 35Hz (*Z*)]; 7.37-7.43 (m, 5H). MS: m/z (%) 196($[\text{M}+2]^+$, 100), 194(M^+ , 57), 178(35), 167(71), 149(54), 105(76), 101(40), 91(95), 77(61), 57(41). Anal. calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_2$: C, 68.03; H, 5.71. Found C, 67.81; H, 5.82.

1h: Ethyl 2-fluoro-3-heliotrophenyl propenoate

Yield: 55.6%; $Z/E = 67:33$. IR (KBr) (cm^{-1}): 2 985, 1 724, 1 655, 1 493, 1 446, 1 381, 1 334, 1 241, 1 106, 1 037, 933, 888, 811, 621. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS): δ 1.31 (*E*) + 1.38 (*Z*) (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$); 4.30 (*E*) + 4.37 (*Z*) (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$); 5.99 (*E*) + 6.02 (*Z*) (s, 2H); 6.77-6.82 (*E*) + 6.83-6.90 (*Z*) (m, 2H); 6.98 (*E*) + 7.09 (*Z*) (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$); 7.22 (*E*) + 7.26 (*Z*) (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$). MS:

m/z (%) 238(M^+ , 100), 209(52), 190(21), 163(15), 146(16), 135(10), 107(29). Anal. Calcd. for $C_{12}H_{11}FO_4$: C, 60.50; H, 4.65. Found C, 60.27; H, 4.72.

参考文献

- [1] Kim D W, Song C E, Chi D Y. New Method of Fluorination Using Potassium Fluoride in Ionic Liquid: Significantly Enhanced Reactivity of Fluoride and Improved Selectivity [J]. J Am Chem Soc, 2002, 124(35): 10278-10279.
- [2] Prakash G K S, Hu J, Olah G A. Preparation of Tri- and Difluoromethylsilanes via an Unusual Magnesium Metal-Mediated Reductive Tri- and Difluoromethylation of Chlorosilanes Using Tri- and Difluoromethyl Sulfides, Sulfoxides, and Sulfones [J]. J Org Chem, 2003, 68: 4457-4463.
- [3] Nebel K, Tuleja J, Pissiotas G, et al. Pyrazole Derivatives, Processes for their Preparation, and their Use as Herbicides: EP, 839808 [P]. 1998-05-06.
- [4] 周宇涵, 苗蔚荣. 取代苯基五元氮杂环类除草剂: 中国, 02143654.1 [P]. 2003-03-19.
- [5] Ancel J E. Process for the Preparation of Phytone: US, 6620944 [P]. 2003-09-16.
- [6] Ishihara T, Shintani A, Yamanaka H. A Novel Reaction of β,β' -Dihydroxy Acids or Esters with Vanadium (V) Trichloride Oxide. New Entry to the Stereoselective Synthesis of α -Fluoro- α,β -unsaturated Acids and Esters [J]. Tetrahedron Lett, 1998, 39: 4865-4868.
- [7] Fuchigami T, Hayashi T, Konno A. Electrolytic Partial Fluorination of Organic Compounds: Regioselective Anodic Monofluorination of Organoselenium Compounds and their Synthetic Application [J]. Tetrahedron Lett, 1992, 33(22): 3161-3164.
- [8] Shen Y C, Zhou Y F. A Convenient Palladium-catalyzed Synthesis of α -fluoro- α,β -unsaturated esters [J]. J Fluorine Chem, 1993, 61: 247-251.
- [9] Zoute L, Lacombe C, Quirion J C, et al. Phosponium Supported Triphenylphosphine Reagent: An Improved Access to α -fluoro- α,β -unsaturated Esters [J]. Tetrahedron Lett, 2006, 47: 7931-7933.

Synthesis of β -Fluoro- α,β -unsaturated Ester

REN Aishan, GAO Wenxia, YU Xiaochun

(College of Chemistry and Materials Engineering, Wenzhou University, Wenzhou, China 325035)

Abstract: β -fluoro- α,β -unsaturated esters were obtained through “one-pot” reaction under solvent-free conditions. The reactions can undergo smoothly with high yields and easy-handing procedure. The reaction did not require the use of any volatile organic solvents, which is an economical and environmental friendly method for the synthesis of β -fluoro- α,β -unsaturated ester.

Key words: β -fluoro- α,β -unsaturated ester; “One-pot” method; Ethyl bromofluoroacetate; Solvent-free

(编辑: 王一芳)