

(Z)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯的合成

陈海涛^{1,2}, 段显英¹, 王文新¹, 傅经国¹, 杨贯羽², 李 继^{1*}

(¹河南省科学院化学研究所有限公司, 郑州 450002; ²郑州大学化学与分子工程学院, 郑州 450001)

摘 要 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯是不对称催化氢化中用于评价手性催化剂的标准底物之一, 但现有的合成方法都需要柱色谱纯化, 而且收率低。本研究对其合成工艺进行改进, 最终一步以 *N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC)为脱水剂和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂, 经简单地洗涤、萃取等操作, 即可快速高效地得到高纯度的 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯, 产率可达 68.5%。

关键词 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯; 合成; *N,N'*-二环己基碳二亚胺; 4-二甲氨基吡啶; (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸

中图分类号 R914 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)02-0178-03

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20150207

Synthesis of (Z)-methyl-2-acetamidocinnamate

CHEN Haitao^{1,2}, DUAN Xianying¹, WANG Wenxin¹, FU Jingguo¹, YANG Guanyu², LI Ji^{1*}

¹Institute of Chemistry, Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450002;

²College of Chemistry and Molecular Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Abstract In the investigation of asymmetric catalytic hydrogenation reaction, (Z)-methyl-2-acetamidocinnamate is often used as a standard substrate to assess the chiral catalysts. However, its previous syntheses suffered from low yield, relying on column chromatography for isolation. Herein, (Z)-methyl-2-acetamidocinnamate was obtained with 68.5% isolation yield *via* simple operations such as wash and extraction using dicyclohexylcarbodiimide (DCC) as dehydrant and 4-dimethylaminopyridine (DMAP) as catalyst in the last synthetic step.

Key words (Z)-methyl-2-acetamidocinnamate; synthesis; dicyclohexylcarbodiimide; 4-dimethylaminopyridine; (Z)-2-acetamidocinnamic acid

不对称催化氢化是目前合成手性化合物最有效的方法之一, 非常适合将含有碳-碳和碳-杂双键的烯烃、亚胺、酮类前手性底物转化为手性中心含氢原子的产物, 产物的 *ee* 值可达 99% 以上^[1-2], 具有很高的商业应用价值, 因此该项研究一直是热点之一。在不对称催化氢化领域中 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯已被广泛用做标准底物, 用于评价手性加氢催化剂、新手性配体、水溶性催化剂以及固载化手性催化剂^[3-5]。同时, (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯也可用于不对称合成单一构型苯丙氨酸及其衍生物的原料。目前, 该前手性底物市场无法购得, 必须自行开发制备。该物质的合成方法有很多种, 传统的合成方法主要是利用

3-苯基丙烯酸吡内酯在甲醇中回流, 反应需要色谱柱分离纯化, 收率不高。利用重氮甲烷和 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸反应, 操作简单易处理, 但是成本较高, 造成不对称催化氢化反应在研究和生产应用上的困难。因此, 研究简便且收率高的方法具有重要的意义。

本研究在前人的工作^[6-7]基础上, 首先利用芳香醛和 *N*-乙酰甘氨酸合成出 3-苯基丙烯酸吡内酯, 经水解得到 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸, 再用 *N,N'*-二环己基碳二亚胺 (DCC) 进行酯化反应, 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 为催化剂, 经过洗涤、萃取和重结晶等操作得到高纯度的 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯 (合成路线见路线 1)。该法具有原料易得、

操作简便不需要进行柱色谱纯化、产物纯度高等特点。

1 实验部分

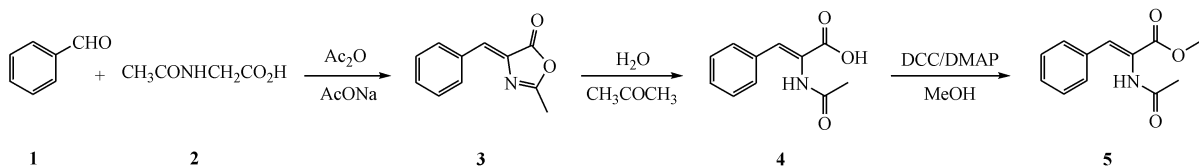
1.1 试剂

N-乙酰甘氨酸、DCC、DMAP(百灵威科技有限公司);苯甲醛、甲醇、二氯甲烷(国药集团化学试

剂有限公司),其他试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器

400 MR 核磁共振仪(美国 Agilent 公司);RE 52-99 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);WRR 熔点仪(上海申光仪器仪表有限公司);电子天平(常熟市天量仪器有限责任公司);NICOLET 6700 傅里叶变换红外光谱仪(赛默飞世尔科技有限公司)。



Scheme 1 Synthetic route of (Z)-methyl-2-acetamidocinnamate

1.3 3-苯基丙烯酸吡内酯(3)的合成

向 250 mL 圆底烧瓶中加入 *N*-乙酰甘氨酸(2)(11.75 g, 0.10 mol), 无水醋酸钠 5.0 g, 苯甲醛(1)(13.25 g, 0.12 mol) 和乙酸酐 35 mL, 在 100 °C 下反应 3 h。将所得反应液冷却至室温, 放置于 4 °C 冷藏室过夜, 析出大量棕黄色固体, 砂芯漏斗抽滤。滤饼用 50% 乙醇溶液(20 mL × 2)洗涤后, 再用冷水洗涤至呈黄色固体, 干燥后得黄色化合物(3) 13.65 g, 以 *N*-乙酰甘氨酸的量计算产率为 73.8%。

1.4 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸(4)的合成

将上步所得化合物 3(13.0 g, 69.5 mmol) 转移至 500 mL 圆底烧瓶中, 加入水 50 mL, 丙酮 100 mL, 80 °C 下回流 4 h。用旋转蒸发器蒸干溶剂后, 加入蒸馏水 200 mL, 加热至 100 °C 后趁热抽滤, 滤液放入 4 °C 冷藏室重结晶。砂芯漏斗过滤, 滤饼用冰水洗涤后真空干燥, 得黄色结晶性固体(4, 11.6 g, 81%); mp: 186.8 ~ 187.6 °C (文献^[5] 185 ~ 187 °C)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.98 (3H, s); 7.21 (1H, s); 7.34 ~ 7.43 (3H, m); 7.60 ~ 7.62 (2H, d); 9.47 (1H, s); 12.66 (1H, s)。¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 169.3, 166.5, 133.8, 129.2, 131.1, 129.8, 128.6, 127.4, 22.6。

1.5 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯的合成

将 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸(4)(10.25 g, 0.05 mol) 用甲醇-二氯甲烷(1:1) 90 mL 溶解, 并转移至恒压滴液漏斗中待用。取 DCC 11.50 g 和 DMAP

0.25 g 溶于甲醇-二氯甲烷(1:1) 30 mL, 所得溶液冰水浴搅拌 30 min, 然后 1.5 h 左右滴加完毕上述 (Z)-2-乙酰氨基肉桂酸溶液, 反应液升至室温搅拌反应过夜。过滤除去不溶物, 滤液蒸干后加入乙酸乙酯 90 mL 搅拌 30 min, 低温静置 2 h, 过滤除去不溶物。有机相用 1 mol/L HCl 洗涤(30 mL × 3), 再用蒸馏水洗涤(30 mL × 3), 有机相蒸干再用乙酸乙酯-石油醚(1:1) 重结晶 1 次, 即得白色结晶性固体(5, 7.5 g, 68.5%); mp: 121.6 ~ 123.4 °C (文献^[5] 122.5 ~ 124 °C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.15 (3H, s); 3.86 (3H, s); 6.94 (1H, s); 7.32 ~ 7.47 (5H, m)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.2, 165.9, 133.8, 129.6, 132.6, 129.8, 128.7, 124.6, 52.8, 23.4。IR (KBr, ν) 3 432, 3 194, 3 151, 3 006, 2 953, 2 825, 1 726, 1 712, 1 656, 1 595, 1 527, 1 490, 1 443, 742, 696 cm⁻¹。

2 结果与讨论

2.1 化合物的波谱分析

根据核磁共振图谱, 可以确定合成的物质为 2-乙酰氨基肉桂酸和 2-乙酰氨基肉桂酸甲酯。由于双键上的取代基都处于同一平面, 它们对于烯氢的影响比较单纯, 利用经验计算所得数据与实测误差一般都在 0.3 以内。根据经验公式计算 2-乙酰氨基肉桂酸 *Z* 式构型的烯氢出峰位置约为 6.89, *E* 式构型的烯氢出峰位置约为 6.38, 而本研究实测为 7.21 (图 1-A, 文献[6] 为 7.25), 比计算值稍微偏大一点, 这可能是因为 *Z* 式构型中烯氢与羧

酸中的氧原子存在 Van der waals 效应使烯氢的核变得裸露,化学位移增大。*E* 式构型中不存在这种效应。熔点测试结果与文献中 (*Z*)-2-乙酰氨基肉桂酸吻合,综合其碳谱数据,进一步说明所得物质为 (*Z*)-2-乙酰氨基肉桂酸(图 1-B)。

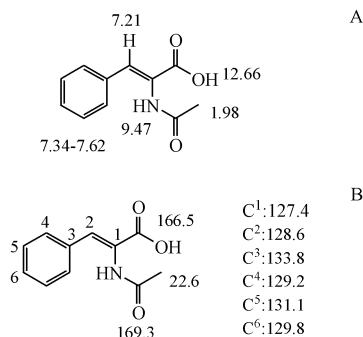


Figure 1 ^1H NMR (A) and ^{13}C NMR (B) of compound 4

同样计算出 2-乙酰氨基肉桂酸甲酯 *Z* 式构型的烯氢出峰位置约为 6.92, *E* 式构型的烯氢出峰位置约为 5.83, 而本研究实测为 6.94 (图 2-A)。熔点测试结果与文献[5]中相吻合。综合产物的碳谱测试数据可判定合成的目标产物为 (*Z*)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯(图 2-B)。

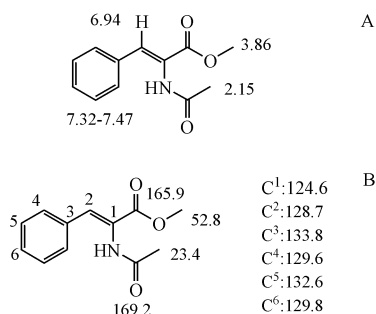


Figure 2 ^1H NMR (A) and ^{13}C NMR (B) of compound 5

2.2 小 结

以往 (*Z*)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯的制备主要通过 3-苯基丙烯酸吡内酯与过量甲醇加热回流得到,反应时间长,产物必需经过柱色谱纯化,不适合大量合成。笔者在文献[6]的研究基础上,通过工艺优化 (*Z*)-2-乙酰氨基肉桂酸的产率由 39.7% 提

高到 80% 以上。相对于 Alame 等^[7] 利用 DCC 和 DMF 催化合成 (*Z*)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯,本研究发现除去副产物 DCU (1,3-二环己基脲) 的操作中,因部分 DMF 的残留使产物不易固化,造成操作不便,连续 3 次重结晶纯化得到的产率仅 52%。因此,用 DCC (*N,N'*-二环己基碳二亚胺) 进行酯化反应,用 DMAP (4-二甲氨基吡啶) 为催化剂替代有毒且难旋蒸的 DMF,产物易固化析出,后处理时巧妙地利用洗涤、萃取等方法,可快速高效地得到高纯度的 (*Z*)-2-乙酰氨基肉桂酸甲酯,无需色谱柱纯化,收率达 68.5%,是一种合成该类化合物的理想方法。

参 考 文 献

- [1] Zhao BG, Wang Z, Ding KL. Practical by ligand design: a new class of monodentate phosphoramidite ligands for rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenations [J]. *Adv Synth Catal*, 2006, **348**(9):1049–1057.
- [2] Imamoto T, Tamura K, Zhang Z, et al. Rigid P-chiral phosphine ligands with *tert*-butylmethylphosphino groups for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of functionalized alkenes [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(3):1754–1769.
- [3] Minnaard AJ, Feringa BL, Lefort L, et al. Asymmetric hydrogenation using monodentate phosphoramidite ligands [J]. *Acc Chem Res*, 2007, **40**(12):1267–1277.
- [4] Yu LT, Wang Z, Wu J, et al. Directed orthogonal self-assembly of homochiral coordination polymers for heterogeneous enantioselective hydrogenation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2010, **49**(21):3627–3630.
- [5] Miyano S, Nawa M, Mori A, et al. Axially dissymmetric bis (aminophosphine)s derived from 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl. synthesis an application to rhodium (I)-catalyzed asymmetric hydrogenations [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1984, **57**(8):2171–2176.
- [6] Chen XB. Synthesis of new type chiral (*Z*)-2-acetylamino-3-aryl acid compounds [J]. *J Hubei Univ (Nat Sci)* (湖北大学学报:自然科学版), 2002, **24**(3):256–258.
- [7] Alame M, Jahjah M, Berthod M, et al. New 5,5'-disubstituted BINAP derivatives: syntheses and pressure and electronic effects in Rh asymmetric hydrogenation [J]. *J Mol Catal A: Chem*, 2007, **268**(1/2):205–212.