

N-杂环卡宾催化对硝基苯甲醛的氧化酯化

苏策* 夏淑娇 王蕊

(兰州理工大学石油化工学院 兰州 730050)

摘要 以空气为氧化剂,研究了在N-杂环卡宾催化下,对硝基苯甲醛与9种醇的氧化酯化反应。考察了不同卡宾前体、卡宾前体的用量以及溶剂对收率和反应速率的影响。结果表明,当以对硝基苯甲醛摩尔分数10%的溴化3-乙基-4-甲基-5-羟乙基噻唑鎓盐为催化剂,过量的原料醇为溶剂时,可以有效地催化氧化对硝基苯甲醛进行酯化反应,收率为36%~64%,但当使用与对硝基苯甲醛等摩尔比的醇时,收率仅为9%~29%。

关键词 N-杂环卡宾,对硝基苯甲醛,氧化酯化,对硝基苯甲酸酯

中图分类号:O625

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2014)02-0165-06

DOI:10.3724/SP.J.1095.2014.30110

对硝基苯甲酸酯是重要的有机合成中间体,是防止皮革制品、软塞产品和某些颜料霉变的最有效的杀菌剂^[1],也是生产苯佐卡因、盐酸普鲁卡因等麻醉药物的重要中间体^[2]。其最常用的合成方法是使对硝基苯甲酸与相应醇在浓硫酸或磺酸催化下直接酯化^[3],但这种方法存在严重的设备腐蚀和环境污染问题^[4]。在1977年Castells等^[5]第一次报道了醛类在卡宾催化下氧化还原为酯,解决了传统方法中污染严重的问题。此后,化学家们开发了10种催化条件下的脂肪或芳香醛的氧化酯化法合成酯类化合物的制备方法^[6-8]。然而,这些方法中仍存在使用有毒、有害试剂,反应条件苛刻或使用金属催化剂以及操作步骤繁杂等缺点^[9-10],而且目前对醛和酚氧化酯化的报道很少^[11-12]。本文找到一种噻唑卡宾前体,它能在空气条件下催化氧化醛生成酯,该方法具有操作简单、反应条件温和、无金属催化、原料廉价易得和反应速度快等优点。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Mercury 400MHz型和Varian Mercury-400bb型超导核磁共振仪(美国Varian公司);SGW X-4型显微熔点仪(上海精密科学仪器有限公司);WFH-203型紫外分析仪(上海精科实业有限公司)。所用试剂均为市售分析纯。

1.2 对硝基苯甲酸酯的氧化酯化法合成

以对硝基苯甲醛和甲醇之间的氧化酯化反应为例。在空气条件下,向50 mL单口瓶中依次加入28 mg(0.2 mmol)碳酸钾、10 mL四氢呋喃、50 mg(0.2 mmol)溴化3-乙基-4-甲基-5-羟乙基噻唑鎓盐、302 mg(2 mmol)对硝基苯甲醛和90 μ L(2.2 mmol)甲醇,70 $^{\circ}$ C下回流反应,TLC跟踪反应完成。减压蒸出四氢呋喃,加入15 mL蒸馏水混匀,用(8 mL \times 4)乙酸乙酯萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得粗产物经硅胶柱层析分离(V (石油醚): V (乙酸乙酯)=20:1为洗脱剂)得到目标产物。

对硝基苯甲酸甲酯(**a**):白色固体,产率为19%,mp 96~97 $^{\circ}$ C(文献值^[13]95~97 $^{\circ}$ C);¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, TMS), δ : 8.38~8.33(m, 2H, Ar), 8.22~8.17(m, 2H, Ar), 3.92(s, 3H, CH₃);¹³C NMR(100 MHz, DMSO), δ : 164.7, 150.2, 134.9, 130.6, 123.9, 52.8。

对硝基苯甲酸乙酯(**b**):白色固体,产率为22%,mp 56~58 $^{\circ}$ C(文献值^[14]56~58 $^{\circ}$ C);¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 8.34 ~ 8.26 (m, 2H, Ar), 8.25 ~ 8.19 (m, 2H, Ar), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 164.6, 150.4, 135.8, 130.6, 123.4, 61.9, 13.9。

对硝基苯甲酸丁酯(c): 白色固体, 产率为 26%, mp 34 ~ 36 °C (文献值^[15] 34 ~ 35 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 8.28 ~ 8.30 (m, 2H, Ar), 8.20 ~ 8.22 (m, 2H, Ar), 4.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.74 ~ 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.55 ~ 1.43 (m, 2H, CH_2), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 164.7, 150.4, 135.8, 130.6, 123.4, 65.7, 30.5, 19.1, 13.6。

对硝基苯甲酸辛酯(d): 黄色液体, 产率为 18%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 8.35 ~ 8.24 (m, 2H, Ar), 8.22 ~ 8.18 (m, 2H, Ar), 4.44 ~ 4.20 (m, 2H, CH_2), 1.491 ~ 1.316 (m, 10H, CH_2), 0.982 ~ 0.911 (t, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 164.7, 150.4, 135.8, 130.5, 123.4, 68.2, 38.8, 30.4, 28.9, 23.8, 22.9, 13.9, 11.0。

对硝基苯甲酸异丁酯(e): 白色固体, 产率为 25%, mp 66 ~ 69 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 8.33 ~ 8.28 (m, 2H, Ar), 8.25 ~ 8.19 (m, 2H, Ar), 4.17 (dd, $J = 6.4$, 2H, CH_2), 2.12 (m, 1H, CH), 1.09 ~ 1.00 (m, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 164.6, 150.4, 135.8, 130.6, 123.5, 71.8, 27.8, 19.1。

对硝基苯甲酸苯甲酯(f): 白色固体, 产率为 29%, mp 81 ~ 83 °C (文献值^[15] 82 ~ 84 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 8.27 ~ 8.29 (m, 2H, Ar), 8.26 ~ 8.22 (m, 2H, Ar), 7.50 ~ 7.23 (m, 5H, Ar), 5.41 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 164.5, 150.5, 135.4, 135.2, 130.8, 128.7, 128.6, 128.4, 123.5, 67.6。

对硝基苯甲酸异丙酯(g): 白色固体, 产率为 9%, mp 108 ~ 110 °C (文献值^[15] 108 ~ 110 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 8.31 ~ 8.26 (m, 2H, Ar), 8.23 ~ 8.18 (m, 2H, Ar), 5.29 (m, 1H, CH), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 164.1, 150.3, 136.2, 130.5, 123.4, 69.6, 21.8。

对硝基苯甲酸环己酯(h): 白色固体, 产率为 23%, mp 50 ~ 52 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 8.31 ~ 8.27 (m, 2H, Ar), 8.24 ~ 8.19 (m, 2H, Ar), 5.13 (m, 1H, CH), 2.010 ~ 1.956 (m, 4H, CH_2), 1.839 ~ 1.785 (m, 4H, CH_2), 1.633 ~ 1.434 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 164.0, 150.3, 136.3, 136.3, 130.5, 123.4, 74.3, 31.4, 25.3, 23.6。

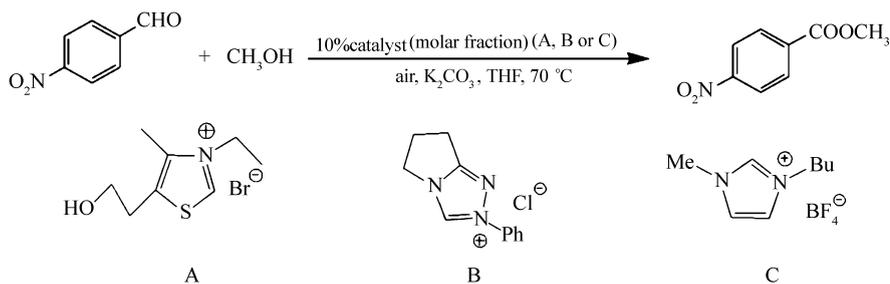
对硝基苯甲酸六氟异丙酯(i): 黄色固体, 产率为 19%, mp 37 ~ 39 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 8.41 ~ 8.36 (m, 2H, Ar), 8.30 ~ 8.32 (m, 2H, Ar), 5.99 ~ 6.05 (m, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 161.6, 151.5, 138.2, 132.0, 131.6, 123.9, 121.7, 118.9。

对硝基苯甲酸二苯甲酯(j): 白色固体, 产率为 13%, mp 129 ~ 131 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS), δ : 8.32 (s, 4H, Ar), 7.49 ~ 7.29 (m, 10H, Ar), 7.16 (s, 1H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 163.7, 150.6, 139.4, 135.5, 130.8, 128.6, 128.2, 127.1, 123.6, 78.4。

2 结果与讨论

2.1 卡宾催化剂的选择

以对硝基苯甲醛的氧化甲酯化为模型反应, 以对底物 10% (摩尔分数) 的碳酸钾为碱, 甲醇为溶剂, 反应温度 70 °C 时, 考察 3 种卡宾前体对反应收率的影响, 合成反应式如 Scheme 1。由表 1 数据可见, 噻唑类卡宾与三唑类卡宾催化活性较好, 反应 3 h 后, TLC 显示原料消失, 噻唑卡宾的催化效果明显优于三唑卡宾, 其前体制备方法也比三唑卡宾前体简单^[16]; 在咪唑卡宾催化下, 尽管其产率与三唑卡宾相当, 但反应迟滞, 对硝基苯甲醛转化不完全。



Scheme 1 Effect of different catalysts on the reaction

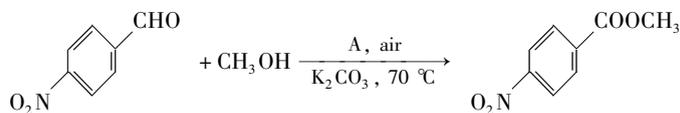
表1 对硝基苯甲醛和甲醇氧化酯化反应的催化剂的影响^aTable 1 Effect of catalysts on the oxidative esterification of *para*-nitrobenzaldehyde with methanol^a

Entry	Catalysts	Time/h	Yield/% ^b	Conversion/% ^b
1	A	3	64	> 99
2	B	3	55	> 99
3	C	24	57	90

a. Reaction conditions: *para*-nitrobenzaldehyde (2 mmol); methanol (10 mL); catalyst (10% molar fraction); K₂CO₃ (10%); 70 °C, under air; b. isolated yield.

2.2 催化剂用量的选择

以 10 mL 甲醇作为反应溶剂,以底物 10% 的碳酸钾为碱,反应温度为 70 °C, 2 mmol 对硝基苯甲醛的氧化甲酯化为模型反应,考察催化剂咪唑卡宾前体 A 的用量对反应的影响,合成反应式如 Scheme 2。由表 2 数据可见,在不加卡宾前体的条件下,24 h 后反应不发生(Entry 1)。加入 5% (摩尔分数)的催化剂前体,反应 3 h 后对硝基苯甲酸甲酯(Entry 2)的收率为 50%,当卡宾前体的用量为 10% 时,反应收率升高至 64% (Entry 3),继续加大催化剂的用量,反应收率未见明显提高(Entry 4)。因此,选择卡宾前体的用量为底物的 10%。



Scheme 2 Effect of the NHC precursor dosage on the reaction yield

表2 催化剂用量对反应的影响

Table 2 Effect of the catalyst dosage on the reaction yield

Entry	Catalyst A (equiv)	Time/h	Yield/%
1	none	24	0
2	0.05	3	50
3	0.1	3	64
4	0.15	3	65

Reaction conditions: *para*-nitrobenzaldehyde (2 mmol); methanol (10 mL); K₂CO₃ (10%); catalyst A; 70 °C; under air.

2.3 溶剂的选择

以对硝基苯甲醛和甲醇为底物,噻唑类卡宾 A 为催化剂,在回流条件下考察溶剂对反应的影响,合成反应式如 Scheme 3 所示,结果见表 3。结果表明,在沸点较低的二氯甲烷中回流 18 h,收率仅为 9%。当选用沸点较高的溶剂时,收率显著提高(表 3, Entries 2, 3),鉴于在乙腈中反应缓慢,选用四氢呋喃为溶剂,以相应醇的沸点为反应温度,进一步考察各种醇与对硝基苯甲醛的氧化酯化反应的普适性,合成了以噻唑卡宾 (0.1 equiv) 为催化剂,四氢呋喃为溶剂的不同醇的对硝基苯甲酸酯(表 4, Entries 4 ~ 13);

还考察了以过量醇为溶剂,以相应醇的沸点为反应温度时对反应收率的影响,结果列于表 4。

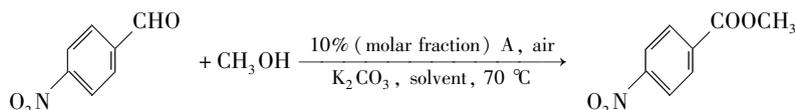


表 3 对硝基苯甲醛和甲醇氧化酯化反应的溶剂的影响^a

Table 3 Effect of solvents on the oxidative esterification of *para*-nitrobenzaldehyde with methanol^a

Entry	Solvents	Time/h ^b	Yield/% ^c
1	CH ₂ Cl ₂	18	9
2	THF	4	19
3	CH ₃ CN	10	21

a. Reaction conditions: *para*-nitrobenzaldehyde (2 mmol); methanol (2.2 mmol); catalyst A (10%); K₂CO₃ (10%); solvent (10 mL); under air; b. in the solvent boiling point temperature heating; c. isolated yield.

表 4 对硝基苯甲醛与醇的氧化酯化反应^a

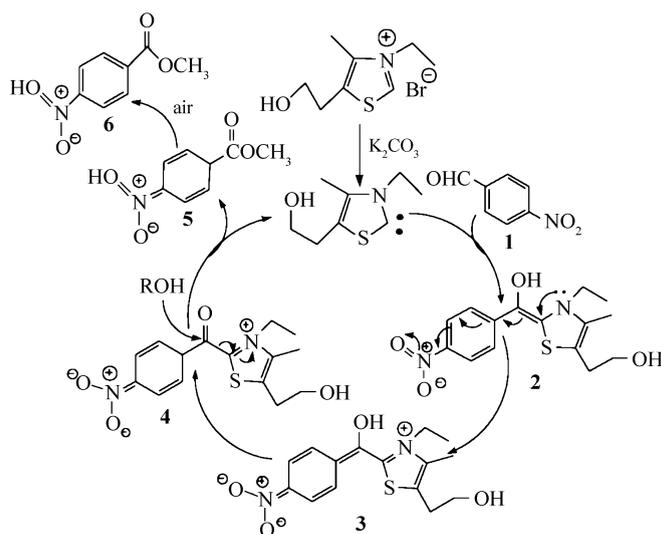
Table 4 Oxidative esterification of *para*-nitrobenzaldehyde with alcohols^a

Entry	ROH	Time/h	Product	Yield/% ^c
1	methanol	3	a	64 ^a
2	ethanol	10	b	42 ^a
3	isopropanol	1	c	36 ^a
4	methanol	4	a	19 ^b
5	ethanol	5	b	22 ^b
6	butanol	9	c	26 ^b
7	1-octanol	4	d	18 ^b
8	isobutanol	4	e	25 ^b
9	benzyl alcohol	15	f	29 ^b
10	isopropanol	5	g	9 ^b
11	cyclohexanol	4	h	23 ^b
12	hexafluoroisopropanol	6	i	19 ^b
13	benzhydrol	4	j	13 ^b

a. Reaction conditions: *para*-nitrobenzaldehyde (2 mmol); alcohol (10 mL); K₂CO₃ (10%); catalyst A (10%); under air; in the solvent boiling point temperature heating; b. reaction conditions: *para*-nitrobenzaldehyde (2 mmol); catalyst A (10%); tetrahydrofuran (10 mL); alcohol (2.2 mmol); K₂CO₃ (10%); under air; c. isolated yield.

由表 4 可知,在选定的反应条件下,对硝基苯甲醛除可被催化氧化后与甲醇等亲核性强的一级醇生成相应的对硝基苯甲酸酯,还可以与亲核性弱的六氟异丙醇反应生成对硝基苯甲酸六氟异丙醇酯,收率可达 19%;除此之外,对硝基苯甲醛还可与二级醇(表 4, entries 10~12)反应生成相应的酯,当与空间位阻较大的二苯甲醇反应时,反应 4 h 收率就可达到 13%。加大醇的用量,在相应醇的沸点下加热反应,可大幅度提高酯的收率,而且反应时间也缩短(表 4, entries 1~3)。

对在空气条件下,噻唑卡宾催化对硝基苯甲醛氧化酯化的反应提出如下机理(Scheme 4)。噻唑鎓盐 A 在碳酸钾存在下脱质子生成相应的噻唑卡宾,此氮杂环卡宾具有很强的亲核性,与对硝基苯甲醛通过亲核加成生成 Breslow 中间体 **2**,而 Breslow 中间体由于硝基吸电子效应影响,使其 α-位碳反应活性降低,不与另一分子对硝基苯甲醛发生缩合反应,而是通过中间体 **4** 与甲醇反应得到中间体 **5**,最终由空气中氧氧化为目标产物 **6**。



Scheme 4 Oxidative esterification mechanism of *para*-nitrobenzaldehyde catalyzed by *N*-heterocyclic carbene

3 结 论

以对硝基苯甲醛和甲醇为模型反应,确定了以 *N*-杂环卡宾催化该反应的适宜条件为:以空气为氧化剂,以 THF 为溶剂,反应温度 70 °C,卡宾催化前体 A(10%), K_2CO_3 (10%),甲醇用量为底物摩尔量的 1.1 倍,在此条件下,对硝基苯甲酸甲酯的产率为 19%。

在卡宾催化下,对硝基苯甲醛除可与一级醇生成相应的酯,还可与二级醇生成相应的酯。原料醇大大过量时,在醇沸点温度下,酯化反应速度加快,产率可提高到 36%~64%。

参 考 文 献

- [1] TANG Mingming, LIU Kui, CHEN Menglin. Research on Synthesis of *p*-Nitroethylbenzoate with Toluene *p*-Sulfonic Acid as Catalyst[J]. *Appl Chem Ind*, 2003, **32**(1):42-43 (in Chinese).
唐明明, 刘葵, 陈孟林. 对甲苯磺酸催化合成对硝基苯甲酸乙酯的研究[J]. *应用化工*, 2003, **32**(1):42-43.
- [2] LUO Shiping, ZHANG Minghui, GUO Jun, *et al.* Synthesis of Ethyl *p*-Nitrobenzoate Catalyzed by Perfluoro-sulfonic Acid Resin/Silica Composite[J]. *Chem World*, 2010, (5):260-262 (in Chinese).
罗士平, 张明辉, 郭俊, 等. SiO_2 负载全氟磺酸树脂催化合成对硝基苯甲酸乙酯[J]. *化学世界*, 2010, (5):260-262.
- [3] XU Guanyu, LI Minhua, LIU Lingling. *Pharmaceutical Intermediates Manual*[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2000 (in Chinese).
许关煜, 李敏华, 刘玲玲. *医药中间体手册*[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [4] YU Shanxin, LEI Cunxi, XIONG Wengao. Preparation Progress of Ethyl Chloroacetate[J]. *Appl Chem Ind*, 2000, **29**:1-3 (in Chinese).
俞善信, 雷存喜, 熊文高. 氯乙酸乙酯制备方法进展[J]. *应用化工*, 2000, **29**:1-3.
- [5] Castells J, Llitjos H, Morenomanas M. Nitrobenzene Aldehyde Oxidations Catalyzed by the Conjugate Bases of Thiazolium Ions[J]. *Tetrahedron Lett*, 1977, **18**(2):205-206.
- [6] Yoshida M, Katagiri Y, Zhu W B, *et al.* Oxidative Carboxylation of Arylaldehydes with Water by a Sulfoxylalkyl Substituted *N*-Heterocyclic Carbene Catalyst[J]. *Org Biomol Chem*, 2009, **7**:4062-4066.
- [7] Molina M T, Navarro C, Moreno A, *et al.* *N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Monoacylation of 1,4-Naphthoquinones with Aldehydes[J]. *J Org Chem*, 2009, **74**:9573-9575.
- [8] Tam S W, Jimenez L, Diederich F. One Pot Synthesis of Aromatic Methyl Esters by Electrochemical Oxidation of Aldehydes Mediated by Biscoenzyme Catalysis[J]. *J Am Chem Soc*, 1992, **114**:1503-1505.
- [9] Noonan C, Baragwanath L, Connon S J. Nucleophilic Carbene-catalysed Oxidative Esterification Reactions[J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**:4003-4006.
- [10] Maki B E, Scheidt K A. *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Oxidation of Unactivated Aldehydes to Esters[J]. *Org Lett*, 2008, **10**:4331-4334.

- [11] Sohn S S, Bode J W. *N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed C—C Bond Cleavage in Redox Esterifications of Chiral Formylcyclopropanes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, **45**:6021-6024.
- [12] Zeitler K. Stereoselective Synthesis of (*E*) α,β -Unsaturated Esters *via* Carbene Catalyzed Redox Esterification[J]. *Org Lett*, 2006, **8**:637-640.
- [13] Rachel Lerebours, Wolf C. Chemoselective Nucleophilic Arylation and Single-Step Oxidative Esterification of Aldehydes Using Siloxanes and a Palladium-Phosphinous Acid as a Reaction Switch[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**:13052-13053.
- [14] Yang C X, Shi S H, Xie D D, *et al.* *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Oxidative Esterification Reaction of Aldehydes with Alkyl Halides under Aerobic Conditions[J]. *Eur J Org Chem*, 2011:6527-6531.
- [15] ZHU Qinglan, ZHOU He, LI Fangshi. Catalytic Synthesis of Bulyl *p*-Nitrobenzoate with *p*-Toluene Sulphonic Acid[J]. *Jiangsu Chem Ind*, 2004, **32**(3):41-42, 47 (in Chinese).
祝清兰, 周禾, 李方实. 对甲苯磺酸催化合成对硝基苯甲酸正丁酯[J]. *江苏化工*, 2004, **32**(3):41-42, 47
- [16] WANG Rui. *N*-Heterocyclic Carbene-catalyzed Oxidative Esterification of Aldehydes and the Henry Reaction Catalyzed by Chiral Diamine Copper Acetate Complex[D]. Lanzhou: Lanzhou University of Technology, 2012 (in Chinese).
王蕊. *N*-杂环卡宾催化醛的氧化酯化及手性二胺醋酸铜复合物催化的 Henry 反应[D]. 兰州: 兰州理工大学, 2012.

N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Oxidative Esterification of *para*-Nitrobenzaldehyde

SU Ce*, XIA Shujiao, WANG Rui

(College of Petro-Chemical Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China)

Abstract Using air as the ultimate oxidant, a facile method for the oxidative esterification of *para*-nitrobenzaldehyde has been developed. The results demonstrate that the catalyst precursors, catalyst loadings and solvents have considerable effects on both the yields and reaction rates. A variety of *para*-nitrobenzoates were conveniently prepared with the yields of 36% ~ 64% under the optimal reaction conditions, where the corresponding alcohols were used as the solvents, and the 3-ethyl-4-methyl-5-hydroxyethyl thiazole bromide salt as the catalyst precursor, with 10% molar fraction catalyst loading. Modest yields of 9% ~ 29% were obtained if only stoichiometric amount alcohol was used.

Keywords *N*-heterocyclic carbenes, *para*-nitrobenzaldehyde, oxidative esterification, nitrobenzoic acid esters

Received 2013-03-10; Revised 2013-05-07; Accepted 2013-06-03

Supported by the Excellent Young Teacher Fund of Lanzhou University of Technology (No. Q200912)

Corresponding author: SU Ce, associate professor; Tel: 0931-7823127; Fax: 0931-7823001; E-mail: cesu1008@lut.cn; Research interests: new synthetic methodologies and the total synthesis of natural products