

由 *O*-苄基异脲合成苄基醚的新方法

刘永伟¹, 李争宁^{1,2*}, 陈会英³, 姜 岚¹

(1. 大连大学 环境与化学工程学院, 辽宁 大连 116622;

2. 辽宁省生物有机化学重点实验室, 辽宁 大连 116622;

3. 大连民族学院 生命科学学院, 辽宁 大连 116605)

摘 要: 以 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 为催化剂、*O*-苄基异脲和醇(酚)为反应原料, 在中性、温和的条件下合成苄基醚, 可得产率从 57.5% 到 91%。这为有机合成中用苄基醚保护醇、酚羟基提供了一条新途径。

关 键 词: 异脲; 醚化反应; 醇; 苄基化反应

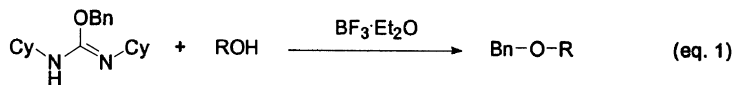
中图分类号: O643.32

文献标识码: A

O-烷基异脲是一种重要的烷基化试剂, 在亲核试剂作用下可用于合成酯、苄基醚和卤代烷^[1-5]。由 *O*-烷基异脲和酸制备酯的反应, 已经得到深入的研究和广泛的应用^[5], 其中羧酸解离的质子可提高 *O*-烷基异脲的反应活性, 羧酸负离子作为亲核试剂参与反应。据我们所知, 采用醇作为亲核试剂和 *O*-烷基异脲的反应尚未见报道。

醚的合成是有机化学中最基本的反应之一。目前, 一般通过亲核取代如 Williamson 反应合成不对称醚。在通常条件下, 苄基醚对酸、碱、氧化剂稳定, 但容易通过催化氢解断裂 $\text{Bn}-\text{O}$ 键, 所以在有机合成中通常采用将醇转化为苄基醚的方法来保护醇羟基, 以实现多官能团底物的选择性反应。传统上, 利用醇与苄基氯(溴)在强碱如 NaH 的作用下合成

苄基醚^[1], 但是当底物中有对碱敏感的基团时, 该方法则不适用。另一合成醚的方法是利用 2,2,2-三氯-1-亚氨基乙基苄基醚(简称亚氨基醚)与醇在 Lewis 酸催化剂如 TfOH ^[6,7], PTSA ^[8], $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^[9,10], TMSOTf ^[11] 作用下的反应。但是在合成原料亚胺醚的过程中, 仍需要加入碱以促进反应。所以, 对于分子中含有对强碱不稳定官能团的化合物而言, 仍需发展在中性温和条件下能高效将其羟基转化为苄基醚的方法。鉴于 *O*-烷基异脲和亚胺醚结构的相似性, 我们利用 *O*-烷基异脲替代亚胺醚和醇进行醚化反应。我们将报道采用该方法合成苄基醚 (eq. 1)。



1 实验部分

在搅拌下将 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (7.1 mg, 3.6%) 的甲苯 (2 mL) 溶液加入到醇 (1.0 mmol), *O*-苄基异脲 (1.2 mmol) 的混合物中, 回流至用 TLC (或 GC) 指示原料醇或 *O*-苄基异脲完全反应, 冷至室温, 减压下蒸出甲苯, 通过柱层析 (硅胶, 2% EA-PE) 分离得产物苄基醚, 其结构通过 MS, NMR 确认。NMR 在 Varian 400 MHz 核磁共振仪上测试, 以 TMS 为内

标, CDCl_3 为溶剂; GC-MS 用 Hewlett-Packard 6890-5793 GC-MS 测定。

二苄基醚: R_f 0.59 (EA/PE 5:95); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.50 ~ 7.38 (m, 10H), 4.67 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 138.34 (2C), 128.47 (2C), 127.84 (4C), 127.70 (4C), (2C) 72.17 (2C) ppm; MS (EI, 70 eV), m/z (%): 107 (15), 92 (100), 77 (22), 65 (20), 51 (9), 39 (6)。

收稿日期: 2010-11-27; 修回日期: 2011-03-12。

基金项目: 国家自然科学基金委资助项目 (No. 20972020)。

作者简介: 刘永伟, 男, 生于 1983 年, 硕士。

1) 通讯联系人, e-mail: znli@dl.cn。

苯丙基苄基醚: R_f 0.47 (EA/PE 5:95); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.36 ~ 7.17 (m, 10H), 4.51 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H). MS (EI, 70 eV), m/z (%): 226 ($[\text{M}^+]$, 10), 208 (8), 135 (83), 118 (79), 105 (91), 91 (100), 77 (48), 65 (59), 51 (22), 39 (18).

正辛基苄基醚: R_f 0.69 (EA/PE 5:95); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 ~ 7.29 (m, 4H), 7.29 ~ 7.23 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.66 ~ 1.56 (m, 2H), 1.41 ~ 1.33 (m, 2H), 1.32 ~ 1.19 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.83, 128.45 (2C), 127.73 (2C), 127.57, 72.98, 70.66, 31.97, 29.92, 29.59, 29.41, 26.34, 22.80, 14.25 ppm; MS (EI, 70 eV), m/z (%): 129 (2), 108 (7), 91 (100), 79 (6), 69 (21), 55 (8), 41 (11), 29 (4).

异辛基苄基醚: R_f 0.72 (EA/PE 5:95); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 ~ 7.32 (m, 4H), 7.30 ~ 7.23 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.61 ~ 1.49 (m, 1H), 1.48 ~ 1.39 (m, 1H), 1.39 ~ 1.19 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.03, 128.41 (2C), 127.63 (2C), 127.50, 73.30, 73.13, 39.88, 30.72, 29.23, 24.02, 23.25, 14.28, 11.23. MS (EI, 70 eV), m/z (%): 129 (3), 111 (4), 91 (100), 77 (5), 65 (12), 57 (29), 41 (12), 29 (5).

4-氯苯甲基苄基醚: R_f 0.54 (EA/PE 5:95); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.36 ~ 7.28 (m, 9H), 4.51 (s, 2H), 4.54 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.20, 136.99, 133.55, 129.20 (2C), 128.72 (2C), 128.61 (2C), 127.94 (2C), 127.90, 72.43, 71.47 ppm; MS (EI, 70 eV), m/z (%): 165 (6), 141 (38), 125 (84), 107 (27), 92 (100), 77 (70), 65 (48), 51 (32), 39 (19).

苄基苄基醚: R_f 0.66 (EA/PE 5:95); white solid, m. p. 39 ~ 41°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.45 ~ 7.25 (m, 7H), 6.99 ~ 6.94 (m, 3H), 5.07 (s, 2H); MS (EI, 70 eV), m/z

(%): 184 ($[\text{M}^+]$, 49), 91 (100), 77 (8), 65 (41), 51 (10), 39 (19), 27 (1).

4-硝基苄基苄基醚: R_f 0.23 (EA/PE 5:95); white solid, m. p. 106 ~ 107°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.43 ~ 7.26 (m, 5H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H, CH_2); MS (EI, 70 eV), m/z (%): 229 ($[\text{M}^+]$, 10), 91 (100), 77 (2), 65 (25), 51 (5), 39 (6), 30 (3).

4-甲基苄基苄基醚: R_f 0.54 (EA/PE 5:95); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.46 ~ 7.33 (m, 5H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (EI, 70 eV), m/z (%): 198 (M^+ , 27), 107 (2), 91 (100), 77 (6), 65 (11), 51 (3), 39 (3), 27 (1), 18 (2).

4-叔丁基苄基苄基醚: R_f 0.69 (EA/PE 5:95); m. p. 60 ~ 61°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.44 ~ 7.22 (m, 7H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 1.30 (s, 9H); MS (EI, 70 eV), m/z (%): 240 ($[\text{M}^+]$, 79), 225 (51), 197 (2), 183 (3), 149 (1), 134 (4), 115 (2), 106 (7), 91 (100), 77 (12), 65 (33), 51 (5), 39 (9), 29 (2).

2-萘基苄基醚: R_f 0.63 (EA/PE 5:95); m. p. 101 ~ 102°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (δ : 7.77 ~ 7.70 (m, 3H), 7.49 ~ 7.31 (m, 7H), 7.24 ~ 7.21 (m, 2H), 5.17 (s, 2H); MS (EI, 70 eV), m/z (%): 234 ($[\text{M}^+]$, 48), 207 (3), 115 (13), 91 (100), 65 (10), 51 (1), 39 (2), 28 (1), 18 (3).

2 结果与讨论

原料 *O*-苄基异脲可由 Cu 盐在温和条件下催化苄醇与碳二亚胺的反应高产率制备^[3,12,13]. 在不存在其它试剂条件下,低活性 *O*-烷基异脲和低活性醇之间很难发生反应. 文献结果表明质子可有效活化 *O*-烷基异脲,从而提高其与亲核试剂的反应活性^[14],但采用除质子外的其它试剂活化 *O*-烷基异脲从而提高其反应活性的报道很少^[15]. 我们给 *O*-烷基异脲与醇的反应体系中加入质子酸后,虽可进行醚化反应,但同时也导致醇与 *O*-烷基异脲间的取代反应,生成其它 *O*-烷基异脲,使反应产物复杂化、

目标产物选择性降低. 我们假设醚化反应过程中 Lewis 酸与 *O*-烷基异脲中的 N 原子配位后会导致异脲的亲电性增加,从而提高其反应活性,进而与中性醇反应. 由于 Lewis 酸、质子酸对 *O*-烷基异脲活化

程度的差别,有可能提高反应选择性. 为了验证这一假设,我们以 *O*-苄基异脲与 3-苯基丙醇的反应为模型,采用不同的 Lewis 酸催化反应,结果见表 1.

以温和 Lewis 酸 FeCl₃ 为催化剂时,未发现有产

表 1 3-苯基丙醇与 *O*-苄基异脲的苄醚化反应^a

Table 1 Benzylation of 3-phenylpropanol with *O*-benzyl iosurea^a

Entry	Cat.	Ratio (n/n/n)	Time (h)	Yield (%) ^b
		(<i>O</i> -benzyl iosurea; ROH; cat.)		
1	FeCl ₃	1.5; 1; 0.1	4	—
2	Cu(OTf) ₂	1.5; 1; 0.01	7.5	6.8
3	Cu(OTf) ₂	1.5; 1; 0.05	3	75.5
4	Yb(OTf) ₃	1.5; 1; 0.01	6.5	51.7
5	Yb(OTf) ₃	1.5; 1; 0.05	3.5	67.2
6	Y(OTf) ₃	1.5; 1; 0.01	9	85.9
7	Y(OTf) ₃	1.5; 1; 0.05	3.5	85.9
8	BF ₃ · Et ₂ O	1; 1; 0.036	3	88.0
9	BF ₃ · Et ₂ O	1; 1; 0.05	4.5	73.7

a. in toluene, 110℃; b. isolated yield after chromatography

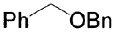
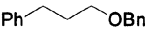
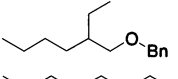
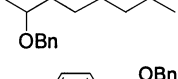
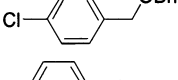
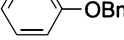
物醚生成. 以 1% Cu(OTf)₂ 催化反应时,反应可进行,但产率很低;提高 Cu(OTf)₂ 的用量到 5%,反应 3 h,产率达到 75.5% (entry 2, 3). Y(OTf)₃ 也可催化反应,但是当使用 1% 或 5% 的催化剂时反应的产率都不高. Y(OTf)₃ 有良好的催化性能,以 1% Y(OTf)₃ 催化反应 9 h (entry 6),或 5% Y(OTf)₃ 催化反应 3.5 h (entry 7),产率均达到 85%. 但是 Y(OTf)₃ 价格昂贵,这影响了该试剂在大规模合成苄基醚中的应用. 采用廉价易得的 Lewis 酸 BF₃ · Et₂O 作为催化剂,反应 3 h 产率便可达到 88%. 但

是,提高催化剂用量反而反应产率降低,其原因尚不清楚.

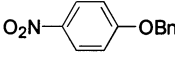
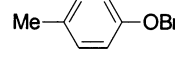
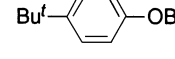
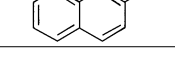
采用不同的伯醇和仲醇为底物继续考察 (entries 1–6),得到较好的结果,产率从 59% 到 91%,具体结果见表 2. 采用酚类化合物为反应试剂,不存在催化剂时,带吸电子取代基的取代苯酚发生苄基化反应结果 (entries 7–8) 与文献结果一致;但此时带供电子取代基的取代苯酚的反应缓慢,而加入 BF₃ · Et₂O 催化剂可显著提高反应速度、得到中等产率的苄基苯基醚 (entries 9–11).

表 2 不同类型的醇、酚的苄基化反应

Table 2 Benzylation of various type of alcohols and phenols

Entry	Product	<i>O</i> -benzyl iosurea (eq.)	BF ₃ · Et ₂ O (mol%)	Time (h)	Yield (%) ^a
1		1.2	3.6	3	91.0
2		1.2	3.6	3	88.0
3	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ OBn	1.5	3.6	3	82.0
4		1.5	3.6	4	78.2
5		1.0	3.6	3	75.0 ^b
6		1.1	3.6	4	59.3
7		1.0	no cat.	5.5	57.5

(续表2)

8		1.2	no cat.	1.5	91.5
9		1.5	3.6	7.5	53.0
10		1.0	3.6	6	50.0
11		1.0	7.2	5	85.5

a: Isolated yield after chromatography unless otherwise noted; b: GC yield

3 结 论

总之, *O*-苄基异脲可以作为醇或酚的苄基化试剂。在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 的催化作用下, 醇及含供电子取代基的苯酚可顺利进行苄基醚化反应, 该方法为有机合成中羟基的保护提供了一条新的途径。

参考文献:

- [1] Hijftel L V, Little R D. *J. Org. Chem.* [J], 1985, **50**: 3 940 – 3 492
- [2] Mathias L J. *Synthesis* [J], 1979, 561 – 576
- [3] Li Z, Crosignani S, Linclau B. *Tetrahedron Lett.* [J], 2003, **44**: 8 143 – 8 447
- [4] Collingwood S P, Davies A P, Golding B T. *Tetrahedron Lett.* [J], 1987, **28**: 4 445 – 4 448
- [5] Chighine A, Crosignani S, Arnal M C, *et al.* *J. Org. Chem.* [J], 2009, **74**: 4 753 – 4 762
- [6] Iversen T, Bundle D R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* [J], 1981, **23**: 1 240 – 1 241
- [7] Turk J A, Visbal G S, Lipton M A. *J. Org. Chem.* [J], 2003, **68**: 7 841 – 7 844

- [8] Dinh T Q, Armstrong R W. *J. Org. Chem.* [J], 1995, **60**: 8 118 – 8 119
- [9] Wennerberg J, Fredrik E, Hansson A, *et al.* *J. Org. Chem.* [J], 1999, **64**: 54 – 59
- [10] Armstrong Brackenridge A I, Jackson R F W, *et al.* *Tetrahedron Lett.* [J], 1988, **29**: 2 483 – 2 486
- [11] Kurosu M, Li K. *Synthesis* [J], 2009, 3 633 – 3 641
- [12] Däbritz E. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 1966, **5**: 470 – 477
- [13] Bakibaev A A, Shtrykova V V. *Russ. Chem. Rev.* [J], 1995, **64**: 929 – 938
- [14] (a) Zohrabi-Kalantari V, Heidler P, Larsen T, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2005, **7**: 5 665 – 5 667
(b) Hart B P, Verma S K, Rapoport H. *J. Org. Chem.* [J], 2003, **68**: 187 – 190
- [15] (a) Crosignani S, Nadal B, Li Z, *et al.* *Chem. Commun.* [J], 2003, 260 – 261
(b) Da Chao-shan (达朝山), Xin Zuo-qun (辛卓群), Xiao Yi-nan (肖亦男), *et al.* *Chin. J. Org. Chem.* (有机化学) [J], 2004, **24**: 943 – 945

A Novel Synthesis of Benzyl Ether from *O*-Benzyl Isoourea

LIU Yong-wei¹, LI Zheng-ning^{1,2*}, CHEN Hui-ying³, JIANG Lan¹

(1. College of Environmental and Chemical Engineering, Dalian University, Dalian 116622, China;

2. Liaoning Key Laboratory of Bioorganic Chemistry, Dalian University, Dalian 116622, China;

3. College of Life Science, Dalian Nationalities University, Dalian 116605, China)

Abstract: Benzyl ethers were prepared in good yields via the reaction of *O*-benzyl isourea with alcohols or phenols in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. The mild reaction conditions and the availability of the reagent for the reaction provide an alternative method for the protection of hydroxyl group in alcohol and phenol in organic synthesis.

Key words: isourea; etherization; alcohol; benzylation