[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07C 69/618
C07C 67/30 C07C 67/343

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98124507.2

[43] 授权公告日 2003 年 8 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1117066C

[22] 申请日 1998.10.16 [21] 申请号 98124507.2

[30] 优先权

[32] 1997.10.16 [33] JP [31] 283432/1997

[71] 专利权人 三共株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 奥井英史 塚本芳久 三尾茂

[56] 参考文献

US4618698A 1986.10.21 C07C69/76

US5527947A 1996.06.18 C07C69/76

审查员 罗 玲

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

权利要求书 3 页 说明书 12 页

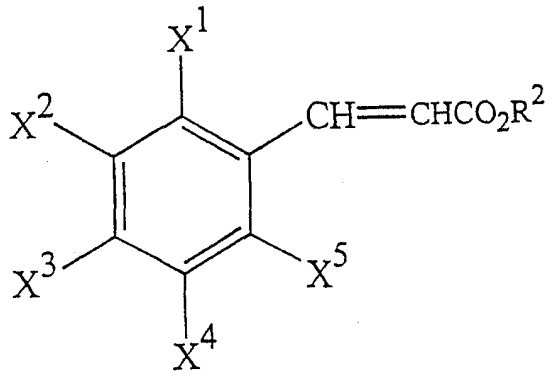
[54] 发明名称 制备肉桂酸酯的方法

[57] 摘要

一种制备肉桂酸酯的方法，其包括在碱存在下使苯甲醛与乙酸酯缩合。 然后在不加入额外的溶剂或在加入额外的溶剂后，用酸处理反应混合物以便将反应混合物中的 3－烷氧基－3－苯基丙酸酯转化为相应的肉桂酸酯。 该方法能以高收率获得高纯度的肉桂酸酯衍生物。

ISSN1008-4274

1. 一种制备式(III)的肉桂酸酯的方法

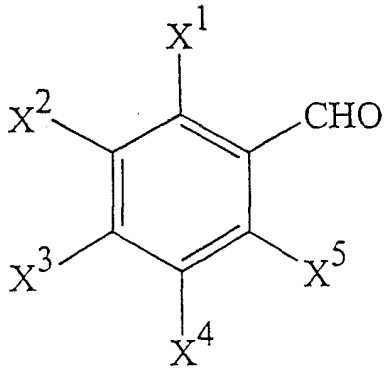


(III)

式中：X^1、X^2、X^3、X^4和X^5彼此相同或不同并且各自代表氢原子、具有1-6个碳原子的烷基、卤原子、或者具有1-6个碳原子的烷氧基，R^2表示具有1-6个碳原子的烷基或具有3-6个碳原子的环烷基，

该方法包括

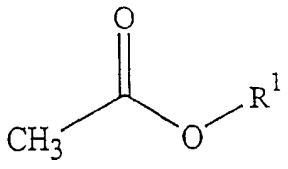
(a) 在碱存在下，将式(I)的苯甲醛



(I)

式中：X^1、X^2、X^3、X^4和X^5的定义如上，

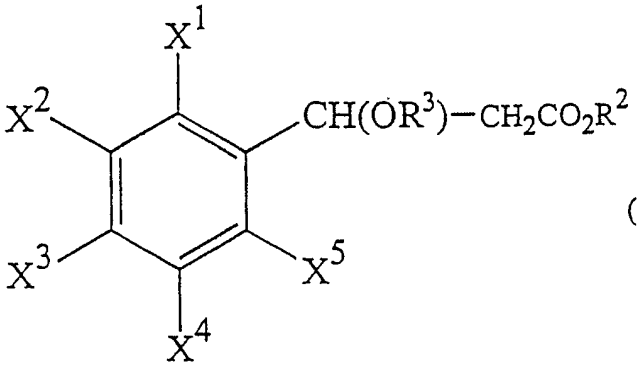
与式(II)的乙酸酯反应



(II)

式中：R^1 表示具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 3-6 个碳原子的环烷基，

(b) 将式(III)的肉桂酸酯和下式(IV)的 3-烷氧基-3-苯基丙酸酯或 3-环烷氧基-3-苯基丙酸酯的混合物分离出来：



(IV)

式中：X^1、X^2、X^3、X^4、X^5 和 R^2 的定义如上，R^3 表示具有 1-6 个碳原子的烷基或具有 3-6 个碳原子的环烷基，以及

(c)不加入额外的溶剂或在加入额外的溶剂后在不存在任何添加的醇的情况下，用酸处理反应混合物，以便将反应混合物中存在的以式(IV)表示的3-烷氧基-3-苯基丙酸酯或3-环烷氧基-3-苯基丙酸酯转化成为式(III)的肉桂酸酯。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中 X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 各分别代表氢原子。

3. 根据权利要求 1 的方法，其中的碱为式(V)表示的金属醇盐：

$$R^4OM \qquad (V)$$

式中 R^4 表示具有 1-6 个碳原子的烷基，而 M 则表示碱金属。

4. 根据权利要求 2 的方法，其中碱为式(V)表示的金属醇盐：

$$R^4OM \qquad (V)$$

式中 R^4 表示具有 1-6 个碳原子的烷基，而 M 则表示碱金属。

5. 根据权利要求 3 的方法，其中所述的金属醇盐是钠醇盐。

6. 根据权利要求 3 的方法，其中所述的金属醇盐是甲醇钠或乙醇钠。

7. 根据权利要求 3 的方法，其中所述的金属醇盐是甲醇钠。

8. 根据权利要求 1-7 的任一项权利要求的方法，其中所述的酸为硫酸。

9. 根据权利要求 1-7 的任一项权利要求的方法，其中从步骤(b)中分离出

的反应混合物中还含有肉桂酸，并且随后在一种酸存在下与醇反应，以便将所述肉桂酸转化为式(Ⅲ)的肉桂酸酯。

10. 根据权利要求 8 的方法，其中从步骤(b)中分离出的反应混合物中还含有肉桂酸，并且随后在一种酸存在下与醇反应，以便将所述肉桂酸转化为式(Ⅲ)的肉桂酸酯。

制备肉桂酸酯的方法

本发明是关于制备肉桂酸酯的方法。肉桂酸衍生物可用作塑料制品中的抗氧化剂和紫外线吸收剂。它们还可用作合成药物、农药和香料中的中间体。

通过苯甲醛与乙酸酯的缩合制备肉桂酸酯的方法称为克莱森-史密特反应[Ber.,23,976(1890)]。然而当在钠存在下进行克莱森-史密特反应时，优先发生康尼查罗反应，从而得到主要产物苄醇并以低收率提供所需产物肉桂酸酯。

德国专利DE709227描述了在氢化钠作为碱存在的条件下通过苯甲醛与乙酸乙酯或乙酸甲酯之间的缩合反应制备肉桂酸乙酯或肉桂酸甲酯的方法。然而，氢化钠不仅难以操作并且昂贵，因此需要改进该方法。

在有机合成累积索引第1卷,252(Org.Synth.Coll.,Vol.1,252)中描述了制备肉桂酸乙酯的方法，即在少量乙醇存在下，使用细散的钠作为碱，将苯甲醛与乙酸乙酯进行缩合。该方法在工业上是不可行的，这是因为钠难以操作并且该方法的收率不够高，准确地说，收率一般为68-74 %。

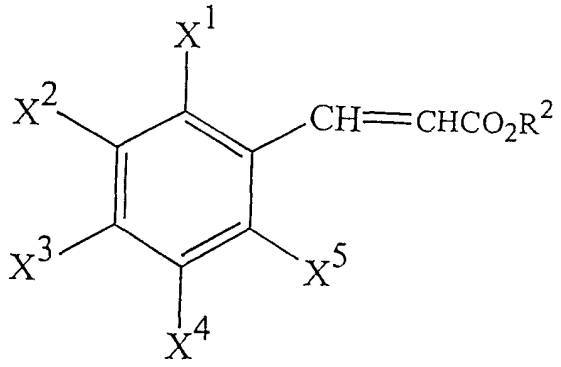
日本专利申请公开昭61-7236描述了使用金属醇盐作为碱，通过苯甲醛和乙酸酯之间的缩合反应制备肉桂酸酯的方法。但是，由于有4.7-12.5 %的3-甲氧基-3-苯基丙酸副产物生成，所以为了从反应混合物中分离出肉桂酸酯，该方法需要特殊的提纯步骤，例如蒸馏。因此，该方法存在一些问题，例如较低的收率、困难的副产物提纯和处理。

US 4 618 698描述了制备任选取代的肉桂酸酯的方法，即在醇存在下，将任选取代的苯甲醛与任选取代的乙酸酯和烃氧基金属反应以形成任选取代的肉桂酸酯和β-烷氧基-β-苯基丙酸的混合物，然后在酸性或碱性条件下水解该混合物以得到任选取代的肉桂酸。随后，该任选取代的肉桂酸需进行酯化以得到所需的任选取代的肉桂酸酯。

US 5 359 122特别地描述了制备任选取代的肉桂酸及其酯的方法，即在催化量的质子酸或路易斯酸存在下，通过芳香醛的醛缩二醇与乙烯酮反应得到3-芳基丙酸衍生物，然后在链烷醇存在下该衍生物与酸或碱反应得到所需的任选取代的肉桂酸或酯。

本发明人对肉桂酸酯的合成进行了深入的研究，结果发现了以高收率制备高纯度肉桂酸酯的方法，该方法提供了一个工业上可行的制备方法。

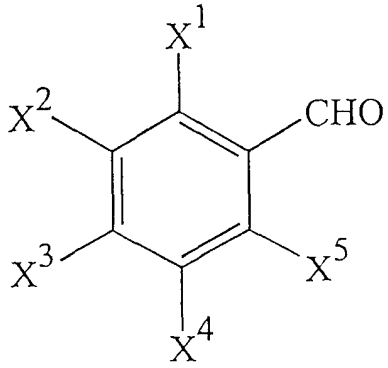
本发明提供了制备式(III)的肉桂酸酯的方法



(III)

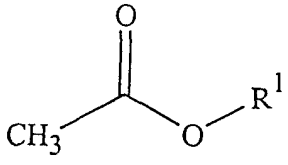
[其中：X^1、X^2、X^3、X^4和X^5彼此相同或不同并且均代表氢原子、具有1-6个碳原子的烷基、具有3-6个碳原子的环烷基、卤原子、具有1-6个碳原子的烷氧基、具有1-6个碳原子的卤代烷基、具有1-6个碳原子的卤代烷氧基、具有1-6个碳原子的烷硫基、具有1-6个碳原子的烷基亚硫酰基、具有1-6个碳原子的烷基磺酰基、硝基、氰基、苯基、苯氧基、氨基、具有1-6个碳原子的烷氨基或每个烷基部分均具有1-6个碳原子的二烷基氨基，或X^1、X^2、X^3、X^4和X^5表示的任何两个相邻取代基可以形成可含有1-4个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的5-或6-元饱和或不饱和环；R^2表示具有1-6个碳原子的烷基或具有3-6个碳原子的环烷基]，

该方法包括在碱存在下，将式(I)的苯甲醛



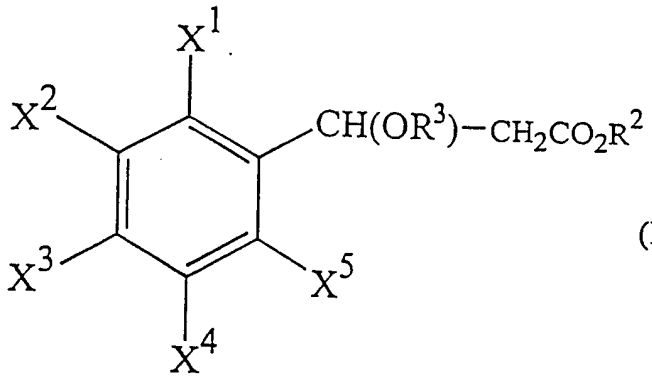
(I)

[其中：X^1、X^2、X^3、X^4和X^5的定义如上]与式(II)的乙酸酯反应



(II)

[其中：R^1表示具有1-6个碳原子的烷基或具有3-6个碳原子的环烷基]，并且在不加入额外的溶剂或在加入额外的溶剂后，用酸处理反应混合物以便将反应混合物中存在的式(IV)表示的3-烷氧基-3-苯基丙酸酯或3-环烷氧基-3-苯基丙酸酯



(IV)

[其中：X^1、X^2、X^3、X^4、X^5和R^2的定义如上，R^3表示具有1-6个碳原子的烷基或具有3-6个碳原子的环烷基]转化为式(III)的肉桂酸酯。

当R^1、R^2、R^3、X^1、X^2、X^3、X^4或X^5表示具有1-6个碳原子的烷基时，烷基可以是直链或支链的基团。所述烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、叔戊基、1-乙基丙基、己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基和2-乙基丁基，其中优选具有1-3个碳原子的的直链或支链烷基，更优选甲基和乙基。

当R^1、R^2、R^3、X^1、X^2、X^3、X^4或X^5表示环烷基时，在饱和的碳环中具有3-6个碳原子，实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

当X^1、X^2、X^3、X^4或X^5表示卤原子时，可以是例如氟、氯、溴或碘原子，其中优选氟和氯原子。

当X^1、X^2、X^3、X^4或X^5表示具有1-6个碳原子的烷氧基时，可以是直链或支链基团。所述烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、2-甲基丁氧基、新戊氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、3,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基和2-乙基丁氧基，其中优选具有1-3个碳原子的直链或支链烷氧基，更优选甲氧基。

当 X^1、X^2、X^3、X^4 或 X^5 表示具有 1-6 个碳原子的卤代烷基时，可以是上文例举的任何具有 1-6 个碳原子的烷基，这些烷基被上文例举的 1-3 个卤原子取代，其中优选上文例举的具有 1-3 个碳原子且被 1-3 个氟或氯原子取代的烷基，更优选氯代甲基和三氟甲基。

当 X^1、X^2、X^3、X^4 或 X^5 表示具有 1-6 个碳原子的卤代烷氧基时，可以是上文例举的任何具有 1-6 个碳原子的烷氧基，这些烷氧基被上文例举的 1-3 个卤原子取代，其中优选上文例举的具有 1-3 个碳原子且被 1-3 个氟或氯原子取代的烷氧基，更优选氯代甲氧基和三氟甲氧基。

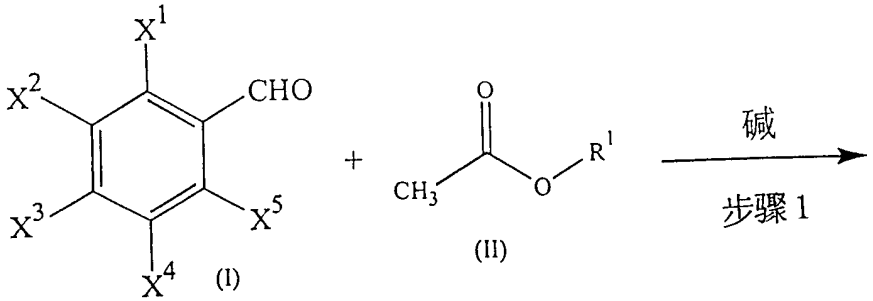
当 X^1、X^2、X^3、X^4 或 X^5 表示具有 1-6 个碳原子的烷硫基时，其烷基部分可以是上文例举的任何具有 1-6 个碳原子的烷基，其中优选具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基，更优选甲硫基。

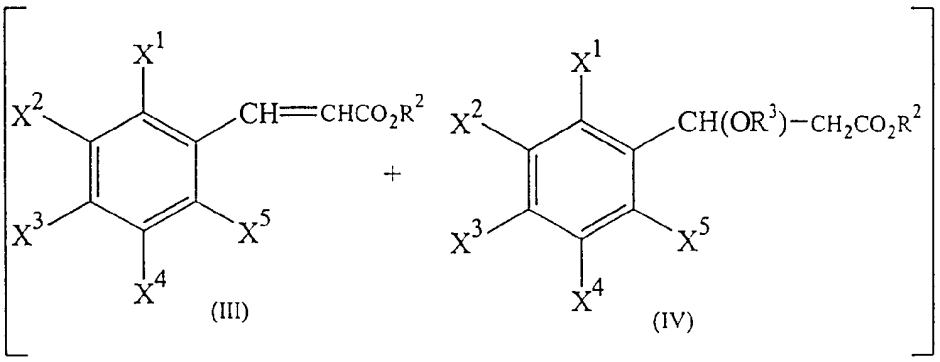
当 X^1、X^2、X^3、X^4 或 X^5 表示具有 1-6 个碳原子的烷基亚硫酰基时，其烷基部分可以是上文例举的任何具有 1-6 个碳原子的烷基，其中优选具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基，更优选甲基亚硫酰基。

当 X^1、X^2、X^3、X^4 或 X^5 表示具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基时，其烷基部分可以是上文例举的任何具有 1-6 个碳原子的烷基，其中优选具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基，更优选甲基磺酰基。

当任何相邻的两个 X^1、X^2、X^3、X^4 和 X^5 和与它们相连的两个碳原子一起表示 5-或 6-元饱和或不饱和杂环时，所述环可以含有 1-4 个选自氧、氮和硫原子的杂原子。当有 4 、3 或 2 个杂原子时，优选其中应有 0 、1 或 2 个杂原子为硫和/或氧原子，相应地，应有 4 、3 或 2 个， 3 、2 或 1 个， 2 、1 或 0 个杂原子为氮原子。所述杂环基团的实例包括诸如呋喃、吡咯、噻吩、吡啶、二氢吡喃、二氢吡咯、吡唑和嘧啶的 5-或 6-元环，其中优选呋喃。

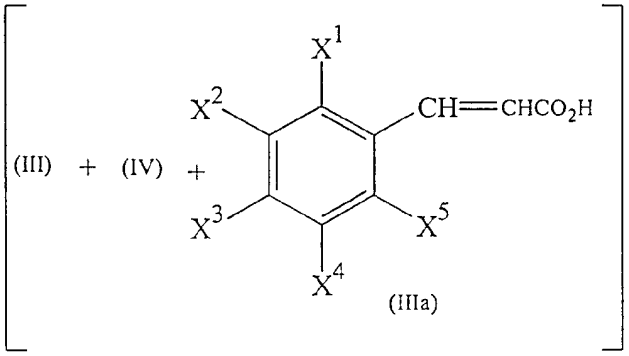
本发明制备肉桂酸酯的方法示于下述反应图解中：





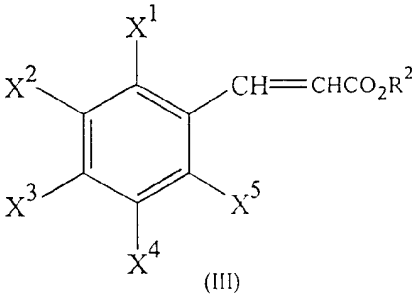
混合物A

或



混合物B

[混合物A] —酸，步骤2→



[混合物B] —酸，步骤2→ [(III) + (IIIa)]

—酸 + 醇，步骤3→ (III)

其中 X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、R^1、R^2 和 R^3 定义如上。

步骤 1

在该步骤中，在碱存在下，式(I)的苯甲醛与式(II)的乙酸酯缩合得到式(III)的肉桂酸酯和式(IV)的 3-烷氧基-3-苯基丙酸酯或 3-环烷氧基-3-苯基丙酸酯的混合物。

乙酸酯的实例包括乙酸甲酯、乙酸乙酯和乙酸丙酯，其中优选乙酸甲酯和乙酸乙酯。

乙酸酯的用量一般相对于所用苯甲醛为 0.5 当量或大大过量。优选每当量苯甲醛用 2-10 当量乙酸酯。

在本发明反应中所用碱优选式(V)表示的金属醇盐，

$$R^4OM \qquad (V)$$

其中 R^4 表示具有 1-6 个碳原子的烷基和 M 表示碱金属。所述金属醇盐的实例包括低级醇的碱金属盐，例如甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钾。其中更优选钠醇盐，更优选甲醇钠和乙醇钠，最优选甲醇钠。

碱可以无水粉末的形式使用或使用其在相应的醇 R^4OH 中的溶液。

金属醇盐的用量一般相对于苯甲醛为 0.5-10 当量，优选 1-2 当量。

该步骤中的反应可在反应中所用的乙酸酯中进行或在其它溶剂中进行。但优选使用乙酸烷酯。如果在该反应中使用其它溶剂，对该溶剂的特性没有特别的限制，只要该溶剂至少能在一定程度上溶解试剂并且对反应没有不利影响即可。合适的溶剂包括：脂族烃，例如己烷和石油醚；芳族烃，例如苯和甲苯；醚，例如二乙醚和四氢呋喃；以及酰胺，例如二甲基甲酰胺，其中优选脂族烃和芳族烃。

反应可以在宽的温度范围内进行，对本发明而言，不严格要求精确的反应温度。优选的反应温度取决于诸如所用溶剂、原料或试剂的特性的因素。但是，一般而言，我们发现反应在-70-150℃下，更优选在-20-80℃下进行是便利的。根据许多因素，特别是反应温度和所用试剂、碱和溶剂的特性的不同，反应所需的时间也发生较大的变化。然而，如果反应在上述优选的条件下进行，那么 30 分钟-48 小时，更优选 1-24 小时的反应时间就足够了。

当 R^4OM 用作碱时，式(III)和(IV)表示的化合物的 R^2 和式(IV)表示的化合物的 R^3 均来源于式(II)表示的化合物的 R^1 和式 R^4OM 化合物的 R^4。在最终产物中的 R^1

和R^4比例随反应条件而变化。

步骤2

在该步骤中，通过用酸处理式(III)的肉桂酸酯和式(IV)的3-烷氧基-3-苯基丙酸酯或3-环烷氧基-3-苯基丙酸酯的混合物得到式(III)的肉桂酸酯。

对于酸的特性没有特别的限制，只要其pH值不高于6即可。实例包括磺酸，例如甲磺酸和对甲苯磺酸；羧酸，例如甲酸、乙酸和三氟乙酸；无机酸，例如盐酸、硫酸和高氯酸；以及路易斯酸，例如氯化铝和氯化锌。其中优选盐酸和硫酸。

一般，酸的用量为每当量3-烷氧基-3-苯基丙酸酯用0.1-20当量，更优选0.5-5当量。

该步骤可以在不提纯步骤1中制得的反应混合物的条件下进行，也可以在提纯了反应混合物后进行。

如果使用其它溶剂，对该溶剂的特性没有特别的限制，只要该溶剂对反应或对有关试剂没有不利影响并且它至少能在一定程度上溶解试剂即可。合适的溶剂的实例包括：脂族烃，例如己烷；芳族烃，例如苯和甲苯；醚，例如二乙醚和四氢呋喃；以及酰胺，例如二甲基甲酰胺。其中，优选脂族烃和芳族烃。

我们发现，与US5 359 122中的相应步骤相似，如果该步骤是在醇溶剂中进行，则收率相对低。因此，特别优选本发明方法的第2个步骤应在不加入任何醇的条件下进行。

反应可以在宽的温度范围内进行，对本发明而言，不严格要求精确的反应温度。优选的反应温度取决于诸如所用溶剂、原料或试剂的特性的因素。但是，一般而言，我们发现反应在0-150℃下，更优选在50-120℃下进行是便利的。根据许多因素，特别是反应温度和所用试剂、碱和溶剂的特性的不同，反应所需的时间也发生较大的变化。然而，如果反应在上述优选的条件下进行，那么30分钟-48小时，更优选1-24小时的反应时间就足够了。

上述步骤完成后，可用常规方法从反应混合物中分离出反应产物。例如，通过向反应混合物中加入与水不溶混的有机溶剂(例如乙酸乙酯)、洗涤(例如用冰和水的混合物、饱和碳酸氢钠溶液、水或饱和氯化钠水溶液或其多种进行洗涤)、在干燥剂，例如无水硫酸钠上进行干燥并在减压条件下蒸馏出溶剂，从而可分离出所需的化合物。如果需要，所需化合物能通过已知的方法，例如蒸馏进行进一步提纯。

步骤3

在一些情况下，可以形成大量的式(IIIa)表示的副产物肉桂酸[即R^2为氢原子时的式(III)化合物]。此时，为了将肉桂酸转化为式(III)的酯，可以通过在酸存在下使式(IIIa)表示的肉桂酸与醇反应来进行任选的步骤3。

当然，醇的特性将取决于用R^2表示的希望引入的基团的特性。实例包括甲醇、乙醇、丙醇和丁醇，其中优选甲醇和乙醇。

同样，对所用酸的特性没有特别的限制，任何通常用于此类反应的酸同样可用于此处，只要该酸能保持反应混合物中的pH值不大于6即可。所述酸的实例包括：磺酸，例如甲磺酸和对甲苯磺酸；羧酸，例如甲酸、乙酸和三氟乙酸；无机酸，例如盐酸、硫酸和高氯酸；以及路易斯酸，例如氯化铝和氯化锌。其中优选盐酸和硫酸。

一般，以步骤2中得到的粗混合物为基准，酸的用量为0.01-1.00重量%，优选0.1-10重量%。

该步骤可以在不提纯步骤2中制得的反应混合物的条件下或在提纯了反应混合物后以及在不加入额外的溶剂或在加入额外的溶剂后进行。

如果使用其它溶剂，对该溶剂的特性没有特别的限制，只要该溶剂对反应或对有关试剂没有不利影响并且它至少能在一定程度上溶解试剂即可。合适的溶剂的实例包括：脂族烃，例如己烷和甲基环己烷；芳族烃，例如苯和甲苯；醚，例如二乙醚和四氢呋喃；以及酰胺，例如二甲基甲酰胺。其中，优选脂族烃和芳族烃。

反应可以在宽的温度范围内进行，对本发明而言，不严格要求精确的反应温度。优选的反应温度取决于诸如所用溶剂、原料或试剂的特性的因素。但是，一般而言，我们发现反应在0-150℃下，更优选在50-120℃下进行是便利的。根据许多因素，特别是反应温度和所用试剂、碱和溶剂的特性的不同，反应所需的时间也发生较大的变化。然而，如果反应在上述优选的条件下进行，那么30分钟-48小时，更优选1-24小时的反应时间就足够了。

步骤2和3能在一个釜中进行。

上述步骤完成后，可用常规方法从反应混合物中分离出反应产物。例如，通过向反应混合物中加入与水不溶混的有机溶剂(例如甲苯)和酸、分离有机层然后在减压条件下蒸馏出溶剂，从而可分离出所需化合物。如果需要，所需化合物能通

过已知的方法，例如蒸馏进行进一步提纯。

但是，在某些情况下，所生成的副产物肉桂酸的量是可以忽略的，此时步骤3可以省略。

下文将参照下述非限制性实施例更详细地描述本发明。

实施例1

肉桂酸甲酯

在搅拌的同时，将1.22g切成块状的钠加入20ml无水甲醇中。在钠溶解后，减压蒸馏出甲醇。然后向所得甲醇钠中滴加16.3ml无水乙酸甲酯，同时在氮气氛下维持温度为-20℃至-10℃。然后滴加4.5g苯甲醛，同时保持温度为-15℃至-10℃。滴加结束后，在-10℃搅拌反应混合物20分钟并继续在室温下搅拌3小时。在该时间的最后，向反应混合物中加入6ml乙酸。搅拌混合物，此后，在室温下静置过夜。然后在60℃加热反应混合物2小时，随后加入20ml水和10ml乙酸乙酯，搅拌10分钟。分离有机层并萃取水层三次，每次使用20ml乙酸乙酯。合并有机层和萃取液，依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液进行洗涤，此后，在无水硫酸钠上进行干燥。然后，减压蒸馏除去溶剂，得到油状物(6.80g)。蒸馏(6mmHg，105-120℃)所得油状物，得到5.85g肉桂酸甲酯和3-甲氧基-3-苯基丙酸甲酯的混合物。该混合物含有16mol%3-甲氧基-3-苯基丙酸甲酯。

向1.00g所得肉桂酸甲酯和3-甲氧基-3-苯基丙酸甲酯的混合物中依次加入5ml无水甲苯和一滴浓硫酸。回流加热所得混合物6.5小时。最后，冷却该混合物，然后加入30ml乙酸乙酯，依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤混合物。在无水硫酸钠上干燥混合物，减压蒸馏除去溶剂，得到0.961g肉桂酸甲酯(纯度：98.7%；收率：81.7%)。

^{1}H-核磁共振(200MHz，$CDCl_3$)，δ(ppm)

7.71(1H，双峰，J=16.0Hz);

7.57-7.52(2H，多重峰);

7.43-7.38(3H，多重峰);

6.46(1H，双峰，J=16.0Hz);

3.82(3H，单峰)。

实施例2

肉桂酸甲酯

向3.62g甲醇钠(含量：至少95%)中滴加16.0ml无水乙酸甲酯，同时维持温度为-10℃至-8℃，然后滴加4.50g苯甲醛，同时保持温度为-8℃至-2℃。滴加结束后，在-5℃至-3℃搅拌反应混合物20分钟并继续在室温下搅拌3小时。在该时间的最后，向反应混合物中加入稀硫酸水溶液(由3.50g浓硫酸和20ml水制得)，同时用冰冷却，然后在冰冷却的同时搅拌混合物1小时，并继续在室温下搅拌3小时。反应混合物静置过夜后，加入20ml水和40ml乙酸乙酯。分离有机层并萃取水层三次，每次使用20ml乙酸乙酯。合并有机层和萃取液，依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液进行洗涤，此后，在无水硫酸钠上进行干燥。减压蒸馏除去溶剂，得到7.44g油状物。该油状物含有7mol%3-甲氧基-3-苯基丙酸甲酯。

向油状物中加入20ml甲苯，减压蒸发除去溶剂。残余物中加入35ml无水甲苯和一滴浓硫酸，然后回流加热混合物4.5小时。再加入4滴浓硫酸，所得混合物加热回流3小时，随后加入2滴浓硫酸并再次回流加热5.5小时。最后，冷却该混合物，然后加入50ml甲苯。依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤所得混合物，然后在无水硫酸钠上干燥。减压蒸馏除去溶剂，得到6.08g肉桂酸甲酯(纯度：98.1%；收率：86.8%)。

实施例3

肉桂酸甲酯

向36.3g甲醇钠(含量：至少95%)中滴加160ml无水乙酸甲酯，同时维持温度为-16℃至-13℃，然后滴加45.2g苯甲醛，同时保持温度为-18℃至-5℃。滴加结束后，在-5℃至-14℃搅拌反应混合物20分钟并继续在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入稀硫酸水溶液和冰(由3.50g浓硫酸和400g冰制得)，同时进行冰冷却，然后在冰冷却的同时搅拌混合物30分钟并在室温下搅拌1小时。从反应混合物中分离出有机层。向水层中加入400ml水，萃取混合物三次，每次使用10ml乙酸乙酯。合并有机层和萃取液，依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液进行洗涤，此后，在无水硫酸钠上进行干燥。减压蒸馏除去溶剂，得到油状物(83.5g)。蒸馏(6mmHg，110-140℃)所得油状物，得到63.2g肉桂酸甲酯和3-甲氧基-3-苯基丙酸甲酯的混合物。该混合物含有9mol%3-甲氧基-3-苯基丙酸甲酯。

向油状物中加入350ml无水甲苯，然后加入0.50g浓硫酸。回流加热所得混合物5小时。向反应混合物中再加入0.50g浓硫酸，所得混合物加热回流2.5小时。

在该时间的最后，再加入1.00g浓硫酸，混合物回流加热3.5小时。冷却混合物，然后加入200ml甲苯。依次用冰水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤所得混合物，然后在无水硫酸钠上干燥。减压蒸馏除去溶剂，得到62.2g标题化合物(纯度：6.5%；收率：87.0%)。

实施例4

肉桂酸甲酯

一个3升的双颈烧瓶装备有温度计和1升的滴液漏斗并用氮气吹洗。将125.10g(2.20mol)甲醇钠(特定种类试剂，含量：至少95%)加入烧瓶中。在冰-水-盐浴中冷却烧瓶直至内部温度为0℃，然后滴加747.0ml乙酸甲酯，同时保持内部温度为10℃或更低。再次在冰-水-盐浴中冷却，同时用60分钟滴加203.3ml苯甲醛，滴加速率应保证内部温度不超过25℃。然后从冷却浴中移出烧瓶，在室温下搅拌反应化合物3小时。在该时间的最后，在室温下向反应混合物中加入600ml 4N的盐酸水溶液和500ml甲醇的混合物以溶解沉淀物。所得溶液萃取3次，每次用1.5升乙酸甲酯。用饱和氯化钠水溶液洗涤萃取液2次，在无水硫酸镁上干燥，然后通过减压蒸发进行浓缩，得到红棕色油状物。该油状物含有11mol%3-甲氧基-3-苯基丙酸甲酯。

将油状物溶解在1.0升无水甲苯中。在室温下向所得溶液中加入10.70ml浓硫酸，然后混合物回流加热3小时。在该时间的最后，冷却反应混合物，然后加入81.0ml甲醇和10.7ml浓硫酸。所得混合物再次回流加热2小时，随后冷却反应混合物。反应混合物用饱和氯化钠水溶液洗涤2次，在无水硫酸镁上干燥并通过减压蒸发进行浓缩，得到红棕色油状物。减压蒸馏(4mmHg，103-106℃)所得到的油状物，得到297.78g肉桂酸甲酯(纯度：98.9%；收率：91.8%)。

实施例5

肉桂酸甲酯和肉桂酸乙酯

向29.47ml甲醇钠(含量：至少95%)中滴加188ml乙酸乙酯，同时维持温度为5℃，然后向混合物中滴加50.00g苯甲醛，同时保持温度为20-25℃。滴加结束后，在25℃搅拌反应混合物2小时。然后加入53.00g 35%的盐酸水溶液、150ml水和200ml甲苯，在20-25℃搅拌混合物30分钟。然后分离有机层，并通过减压蒸发进行浓缩，得到粗油状物(92.96g)。

向所得油状物中加入250ml甲苯和2.5ml 97%硫酸，混合物回流加热3小时。在该时间的最后，冷却混合物，加入200ml水，剧烈搅拌混合物。然后分离有机

层，并通过减压蒸发进行浓缩，得到油状物(87.45g)，将其蒸馏(4 mmHg，103－106℃)得到肉桂酸甲酯和肉桂酸乙酯的混合物(纯度：肉桂酸甲酯61.76%；肉桂酸乙酯36.75%；总收率：97.5%)。

实施例6

肉桂酸甲酯

在60℃向98.00g甲醇钠(含量28%)和100ml甲苯的混合物中加入136.80g乙酸乙酯。然后加入50.00g苯甲醛，同时保持温度为60℃。滴加结束后，在加热回流的同时，搅拌反应混合物5.5小时。冷却反应混合物，然后加入53.00g 35%的盐酸水溶液、150ml水和100ml甲苯。然后分离有机层，并通过减压蒸发进行浓缩，得到粗油状物(78.49g)。该油状物含有13.8mol% 3-甲氧基-3-苯基丙酸甲酯和8.7mol%的肉桂酸副产物。

向所得油状物中加入250ml甲苯和2.5ml 97%硫酸，混合物回流加热3.5小时。向所得混合物中加入2.5ml 97%硫酸和50ml甲醇，混合物再次回流加热2.5小时。在该时间的最后，冷却混合物，加入200ml水，剧烈搅拌混合物。然后分离有机层并通过减压蒸发进行浓缩，得到含有91.0%肉桂酸甲酯(收率：88.6%)的油状物(72.90g)。

用上述方法能以高收率得到高纯度的肉桂酸酯衍生物。本发明提供了工业上可行的制备肉桂酸酯衍生物的方法，所述肉桂酸酯衍生物可用作塑料制品的抗氧化剂和紫外线吸收剂以及用作合成药物、农药和香料的中间体。