

【研究简报】

硝基乙酸乙酯与苄基卤的 O- 和 C-烷基化反应的研究

康富安 尹宏一 尹承烈

(北京师范大学化学系, 北京 100875)

关键词 硝基乙酸乙酯 苄基卤 O-烷基化反应 C-烷基化反应

氮酸酯是一类鲜为人知的化合物, 其突出的性质在于不稳定性^[1, 2]. 我们曾报道了对于氮酸酯化学研究的最新进展^[3-5]: (1)首次通过卤代烷对某一酸式硝基化合物(图1)的碱金属盐的 O-烷基化反应合成了氮酸酯; (2)首次得到稳定的氮酸酯; (3)首次通过实验的方法(NOE)测定了氮酸酯的分子构型; (4)首次通过不对称 O-烷基化反应得到只具有单一构型且为光学纯的手性氮酸酯.

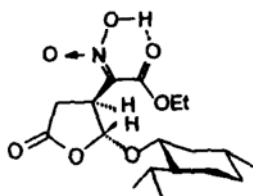


图1 酸式硝基化合物

这些有趣的结果促使我们研究其他硝基化合物用于稳定氮酸酯的合成. 因为上述酸式硝基化合物可以看作是硝基乙酸乙酯的一个衍生物, 因此研究卤代烷对硝基乙酸乙酯的烷基化反应将是一项有意义的工作. 然而, 在 K_2CO_3 和 DMF 的存在下, 脂肪族卤代烷与硝基乙酸乙酯的反应除生成了少量尚待鉴定的不纯液体外, 几乎定量地回收了起始原料. 在与上述相同的反应条件下, 我们又将活泼卤代烷苄基氯和苄基溴分别与硝基乙酸乙酯作用. 结果出乎意料的是, 经过柱层析纯化以后, 前者生成了 4-苯基-3, 5-二乙氧羰基异噁唑啉的 N-氧化物 1, 而后者却生成了 2-硝基-2-苄基-3-苯基丙酸乙酯 2(图2).

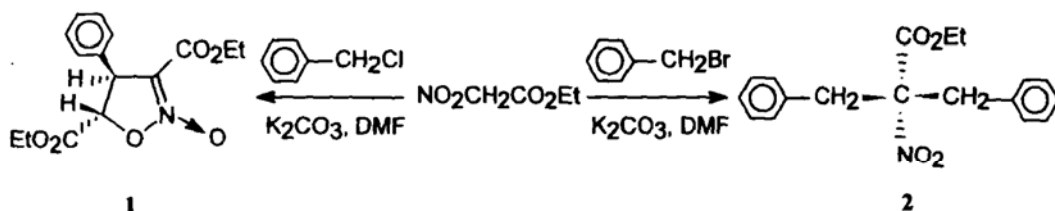


图2 硝基乙酸乙酯的 O- 和 C-烷基化反应

1 实验

所用试剂均为市售分析纯, 并在使用前重新蒸馏. 硝基乙酸乙酯按文献方法制备^[6]. IR 在 Hitachi 260-50 型红外光谱仪上测定. 1H 和 ^{13}C NMR 在 Varian 200 型核磁共振仪上测定. 元素分析在 Perkin-Elmer 240C 型分析仪上测定. 熔点(未校正)在 Yanaco MP 500 型熔点仪上测定.

苄基卤(20 mmol)、硝基乙酸乙酯(2.2 mL, 20 mmol)和 K_2CO_3 (2.8 g, 20 mmol)混合于 DMF(20 mL)中, 室温搅拌 4 d 后, 将反应混合物溶于乙醚, 然后依次用水和盐水洗涤并干燥

(Na_2SO_4)。除去溶剂后得到粗品,经硅胶柱层析纯化后得到纯品,洗脱液为石油醚和乙酸乙酯的混合液(5:1)。

(1)4-苯基-3,5-二乙氧羰基异噻唑啉的 *N*-氧化物 **1** 产率 69%;白色晶体;m. p. 72~73℃; IR (KBr) 1 760, 1 735, 1 625 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.19 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.84, (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 4.93 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.7, 13.9, 52.5, 61.8, 62.5, 78.5, 108.8, 126.9, 128.5, 129.1, 137.9, 158.0, 167.9. 元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ 理论值%: C, 58.63; H, 5.54; N, 4.56. 实测值%: C, 58.68; H, 5.50; N, 4.55.

(2)2-硝基-2-苄基-3-苯基丙酸乙酯 **2** 产率 56%;白色晶体;m. p. 79~80℃; IR (KBr) 1 750, 1 550 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.11 (t, 3H), 3.48 (s, 4H), 4.11 (q, 2H), 7.1~7.4 (m, 10H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 13.5, 40.0, 62.7, 97.1, 127.8, 128.7, 130.1, 133.2, 165.2. 元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 理论值%: C, 69.01; H, 6.07; N, 4.47. 实测值%: C, 68.92; H, 6.10; N, 4.45.

2 结果与讨论

前人的研究工作表明,脂肪族硝基化合物如 2-硝基丙烷^[7, 8]的碱金属盐的烷基化反应一般倾向于生成肟和羰基化合物,它们被认为是反应最初生成的 *O*-烷基化产物即氮酸酯的分解产物^[9]. 而硝基乙酸酯^[10~13]的烷基化反应通常得到 *C*-烷基化产物. 本文认为,出现这样两种不同结果的原因是与硝基乙酸酯和 2-硝基丙烷的负离子的稳定性有关. 由于硝基和乙氧羰基能有效地稳定其邻位碳原子上的负电荷,所以硝基乙酸酯中的碳负离子相对于氮酸根离子要占绝大多数,这使得卤代烷有更多的机会进行 *C*-烷基化反应. 相反,由于电负性的氧原子要比碳原子更能接受负电荷,所以 2-硝基丙烷中的氮酸根离子要比其相应的碳负离子更稳定,其结果有利于 *O*-烷基化反应的发生(图 3).

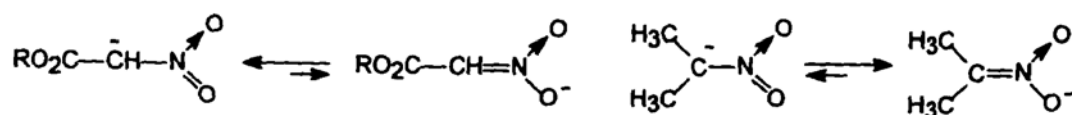


图 3 硝基乙酸酯和 2-硝基丙烷负离子的稳定性比较

对于苄基氯和苄基溴与硝基乙酸乙酯截然不同的烷基化反应,本文认为,在此特定条件下(K_2CO_3 , DMF, 室温), *C*-烷基化相对于 *O*-烷基化来说是一个快反应. 众所周知,苄基溴比苄基氯更活泼,而 Br^- 是比 Cl^- 更好的离去基团. 因此,当苄基溴与硝基乙酸乙酯的负离子作用时, *C*-烷基化反应即顺利进行,以至于生成 *C*, *C*-二烷基化产物 **2**. 然而,当活泼性较差的苄基氯与同样底物作用时, *C*-烷基化反应却很难发生,这是因为反应要克服很高的活化能. 在这种情况下,空间因素将起主要作用,这正有利于 *O*-烷基化,而且一旦反应发生便马上进行不可逆的分解反应,生成肟、羰基化合物和最终产物 **1**. 因此,这里不妨说苄基氯对硝基乙酸乙酯的 *O*-烷基化反应是由热力学控制的反应,而苄基溴对硝基乙酸乙酯的 *C*-烷基化反应是由动力学控制的反应.

根据已提出的正烷基碘对硝基乙酸甲酯的 *O*-烷基化反应历程(MeONa , MeOH , DMA, 60~70℃)^[14],化合物 **1** 和 **2** 的生成机理可能如图 4 所示.

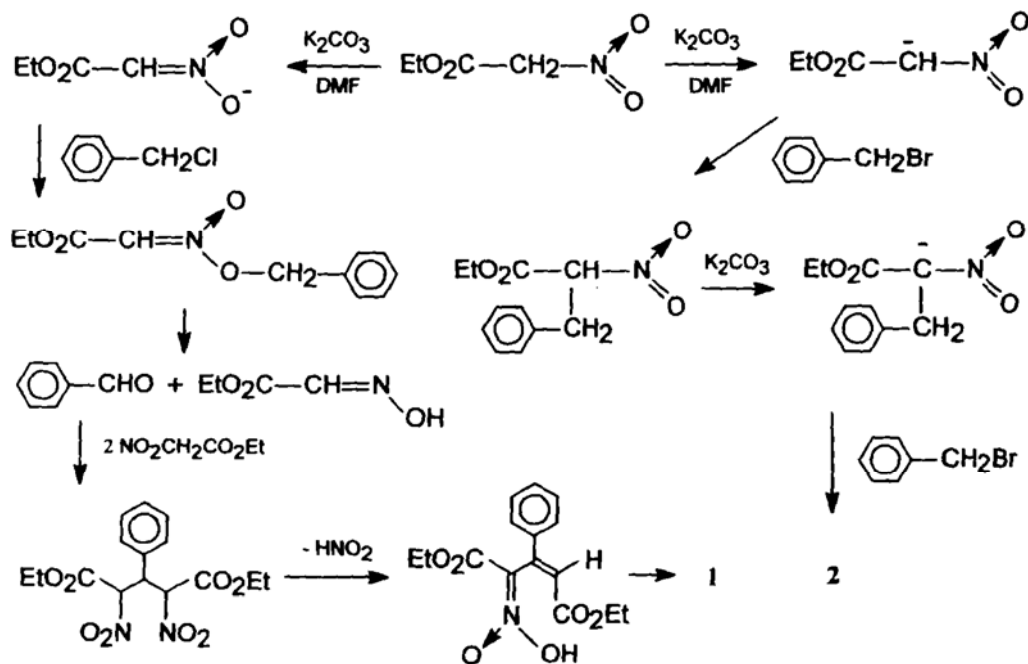


图4 O-和C-烷基化产物的生成机理

本文的研究工作表明,尽管硝基乙酸乙酯与上述提到的酸式硝基化合物具有相似的分子结构,但是前者却不能用来合成稳定的氮酸酯。关于氮酸酯的结构和稳定性相关性研究正在进行之中。

致谢 本工作为国家自然科学基金(批准号:29372038)、国家教委博士点基金和北京中关村地区联合测试基金(批准号:96J56GP-235)资助项目。

参 考 文 献

- 1 Feuer H. The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups. New York: Wiley-Interscience, 1969
- 2 Torssell K B G. Nitrile, Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis. New York: VCH, 1988
- 3 Kang F A, Yin C L, She S W. Synthesis of α -carbethoxy substituted chiral alkyl nitronic esters. Chin Sci Bull, 1996, 41 (21): 1 847~1 848
- 4 Kang F A, Yin C L, She S W. Synthesis and characterization of chiral nitronic esters via O-alkylation of (4S', 5R)-(+)-4-(1'-nitro-1'-carbethoxymethyl)-5-[(1R)-menthyloxy]-3, 4-dihydro-2(5H)-furanone with alkyl halides. J Org Chem, 1996, 61(16): 5 523~5 527
- 5 Kang F A, Yin C L. Synthesis, property, configuration and conformation of the chiral nitronic esters, Progress in Natural Science (in press)
- 6 Sifniades S. Nitration of acetoacetate esters by acetyl nitrate: a high yield synthesis of nitroacetoacetate and nitroacetate esters. J Org Chem, 1975, 40: 3 562~3 566
- 7 Hass H B, Bender M L. The reaction of benzyl halides with the sodium salt of 2-nitropropane: a general synthesis of substituted benzaldehydes, J Am Chem Soc, 1949, 71: 1 767~1 769
- 8 Hass H B, Bender M L. o-tolualdehyde. Org Syntheses, 1950, 30: 99~100
- 9 Kornblum N, Brown R A. The synthesis and characterization of nitronic ester. J Am Chem Soc, 1964, 86: 2 681~2 687
- 10 Boyd R N, Kelly R J. The reactions of aliphatic nitro compounds: alkylation by allyl-type halides. J Am Chem Soc, 1952, 74: 4 600~4 602

【研究简报】

研究金属酶活性中心结构 NMR
技术中的一种新方法胡皆汉^① 许永廷^② 郑学仿^① 程国宝^①

(①中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116023; ②辽宁师范大学实验中心, 大连 116021)

关键词 金属酶 铜锌超氧歧化酶 氯化钴 NMR

迄今为止, 应用 NMR 技术研究金属酶活性中心配位结构所使用的方法, 都是将金属酶中的抗磁离子(如 Zn(II)等), 或核弛豫不够快的顺磁离子(如 Cu(II)等)进行重组置换为既是顺磁而且核弛豫也很快金属离子(如 Co(II), Ni(II)等), 从而使活性中心配位结构的¹H NMR 谱与酶其余结构部分的¹H NMR 谱分开, 得以对金属酶活性中心配位结构进行直接研究^[1-3]. 而重组方法, 一般为利用 EDTA 等螯合剂, 先将酶中的金属离子螯合出来经过透析, 再用所需金属离子进行滴定重组, 手续较繁. 而且该重组方法也不能进行有关金属离子与酶活性中心金属离子的直接相互作用研究. 本文则首次提出一种新方法, 即直接外加氯化钴(CoCl_2)于铜锌超氧歧化酶($\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}$)溶液中, 测其¹H NMR 谱来证实是否此方法可以用来研究这类金属酶活性中心配位结构, 以及 CoCl_2 与 $\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}$ 间是否存在相互作用. 结果表明此新方法是可行的, CoCl_2 与 $\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}$ 间存在着相互作用.

1 实验

$\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}$ 由河北大学生物工程研究所提供, 未经再提纯, 其酶比活为 10 000 u/mg, 所有其他试剂为分析纯, 实验所用蒸馏水为 2 次去离子水.

50 mg $\text{Cu}_2\text{Zn}_2\text{SOD}$ 溶于 0.5 mL 50 mmol/L pH = 5.5 醋酸缓冲溶液中, 直接加入无水 CoCl_2 , 使之加入量为 Co(II):SOD 摩尔比为 4:1, 混匀后装入 5 mm 双探头样品管中, 放置 12 h 后, 测其¹H NMR 谱.

实验仪器为 Bruker AC-80 型 NMR 波谱仪. ¹H NMR 频率为 80 MHz, 采用 $133\bar{1}$ 水峰压制脉冲序列, 数据点为 8 K, 谱宽 SW = 20 000 Hz, 窗函数处理 LB = 20 Hz, 化学位移以水峰作为参考(84.8).

- 11 Zen S, Kaji E. A novel synthesis for *dl*-aspartic acid and *dl*-glutamic acid. *Bull Chem Soc Jpn*, 1970, 43: 2 277
- 12 Kaji E, Zen S. The synthetic reactions of aliphatic nitro compounds V: the synthesis of α -amino acids from the nitroacetate ester. *Bull Chem Soc Jpn*, 1973, 46: 337~338
- 13 Snyder H R, Katz L. The alkylation of aliphatic nitro compounds with gramine: a new synthesis of derivatives of tryptamine. *J Am Chem Soc*, 1947, 69: 3 140~3 142
- 14 Zen S, Kaji E. The formation of 4-substituted-3, 5-bismethoxycarbonylisoxazoline *N*-oxides via *O*-alkylation of nitroacetate with *n*-alkyl halides. *Chem Pharm Bull*, 1974, 22(2): 477~479

(1997-01-17 收稿, 1997-04-28 收修改稿)