

3-溴-2-羟亚胺基-丙酸乙酯及其衍生物的合成*

宋 健¹, 林永成², 陈荣礼³

1. 广东药学院 药科学院, 广东 广州 510006;
2. 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275;
3. 香港理工大学应用生物及化学科技学系, 香港)

摘 要: 采用以乳酸乙酯、溴代丁二酰亚胺和盐酸羟胺为原料的新工艺, 制备了溴代丙酮酸乙酯肟。通过溴代和氧化反应过程中生成的溴代丙酮酸乙酯粗品不需分离, 在氯仿和甲醇混合溶剂中, 直接与盐酸羟胺缩合, 经处理得白色结晶, 收率为 48%; 通过温和的酯化反应, 首次合成其衍生物 3-溴-1-萘甲酰亚胺基丙酸乙酯 (3), 并通过了¹H-NMR, ¹³C-NMR 和元素分析等表征。

关键词: 溴代丙酮酸乙酯; 3-溴-2-羟亚胺基-丙酸乙酯; 合成

中图分类号: O621.3 文献标志码: A 文章编号: 0529-6579 (2012) 04-0144-03

The Synthesis of Ethyl Hydroxyimino-bromopropanoate and Its Derivatives

SONG Jian¹, LIN Yongcheng², CHAN Willy Winglai³

1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;
3. Department of Applied Biology and Chemistry Technology, Polytechnic University of Hong Kong, Hong Kong, China)

Abstract: Ethyl-hydroxyimino-bromopropanoate was prepared from ethyl lactate, NBS and hydroxylamine hydrochloride in a novel method. In the reaction process, intermediate ethyl bromopyruvate was obtained by bromination and oxidation, instead of being separated from the reaction mixture and directly used to react with hydroxylamine hydrochloride in CHCl₃ and CH₃OH solution. The white crystal product was obtained in 48% yield. The new derivative ethyl-3-bromo-2-(1-naphthoyl-oximino) propanoate was synthesized successfully *via* the mild esterification reaction. The target compound was characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and elemental analysis.

Key words: ethyl bromopyruvate; ethyl hydroxyimino-bromopropanoate; synthesis

溴代丙酮酸乙酯肟是制备亚硝基乙烯基重要的中间体, 而亚硝基乙烯基是制备噁嗪类化合物的重要中间体^[1], 并可进一步制备一系列重要的含 N 化合物^[2-5]; 另外, 近年来陆续有文献报道其衍生物在农药和医药方面的应用, 其肟羟基接上相应的酸后具有显著的杀菌活性^[6], 当溴被一些杂环化合物取代后, 具有植物生长调节的活性^[7-8]和植物保护^[9]以及消炎的作用^[10]。溴代丙酮酸乙酯肟的

合成^[11-12], 文献报道一般都是以溴代丙酮酸乙酯为原料, 经肟化制得, 而溴代丙酮酸乙酯直接购买成本较高。本文设计采用了以廉价易得的乳酸乙酯为原料, 经氧化、溴代, 浓缩后粗品不需要分离, 直接进行肟化, 可以很便捷地得到目标中间体, 再通过 4-pyrrolidinopyridine 催化、DCC 脱水的酯化反应首次实现与 α -萘甲酸的拼接, 并对所合成的衍生物进行了结构表征。

* 收稿日期: 2012-04-12

基金项目: 广东省科技计划资助项目 (2010B060900084); 中国博士后基金资助项目 ([2010] 07); 广东药学院博士启动基金资助项目 (2006YKX11)

作者简介: 宋健 (1970 年生), 男, 讲师; E-mail: zsusj@yahoo.com.cn

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Varian Inova 300 NMR (美国 Varian 公司) 测试¹H NMR, ¹³C NMR, Vario EL (德国 Elementar 公司) 进行元素分析, 熔点用 X-4 型显微镜熔点测定仪(北京第三光学仪器厂)测定, 温度计未校正; 试剂为化学纯和分析纯。

1.2 溴代丙酮酸肟(2)的制备

三口瓶中加入 5 g (0.042 mol) 乳酸乙酯和 50 mL 四氯化碳, 搅拌溶解后, 再加入 12.5 g (0.07 mol) *N*-溴代丁二酰亚胺, 混合物升温至回流反应 5 h 后, 红色消失, 再加入 2 g *N*-溴代丁二酰亚胺, 继续回流 3 h, 冷却, 抽滤, 水洗除去氢溴酸, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩成粘液后, 加入 80 mL 氯仿、50 mL 甲醇、2 g 盐酸羟胺 (0.038 mol), 室温下搅拌 18 h, 浓缩后, 加入 80 mL 二氯甲烷, 水洗, 干燥, 浓缩后放置固化, 抽滤除未能固化的粘液得白色固体, 用氯仿/正己烷重结晶得白色针状晶体 4.20 g (0.02 mol), 收率 48%。 θ_{mp} 77 ~ 79 °C (文献值^[4]: 76 ~ 79 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 10.08 (br s, 1H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

1.3 3-溴-1-萘甲酰亚胺基丙酸乙酯(3)的合成

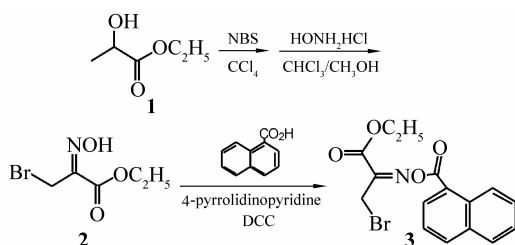
在三颈瓶中加入 α -萘甲酸 (1.1 mmol), *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (1.1 mmol), 溴代丙酮酸肟(2) (1 mmol), 5 mL 二氯甲烷, 4-pyrrolidinopyridine (0.1 mmol), 室温搅拌至反应完全。过滤, 水洗 2 次, $\varphi = 5\%$ 乙酸洗 2 次, 再水洗 2 次, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩得固体, 再以乙醇重结晶得白色晶体, 收率 80%。熔点: 126 ~ 127 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.09 ~ 7.78 (m, 7H, 萘环上的 H), 4.74 (s, 2H, BrCH₂-), 4.27 ~ 4.34 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.30 ~ 1.35 (t, $J = 7$ Hz, 3H); ¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 168.9, 155.9 (两个酯基上 C), 151.2 (C = N), 134.5, 134.4, 129.9, 129.6, 127.8, 127.1, 126.7, 124.3, 118.8, 107.4 (萘环上的 8 个 C), 65.9 (BrCH₂), 61.7, 14.6 (-OC₂H₅); 元素分析 ($w/\%$): C₁₆H₁₄BrNO₄, 计算值: C 52.77, H 3.87, N 3.85; 实测值: C 52.46, H 3.71, N 3.62。

2 结果与讨论

2.1 溴代丙酮酸乙酯肟及其衍生物的合成

乳酸乙酯在四氯化碳溶剂中, 在加热回流的条

件下, 可被空气氧化同时和溴代丁二酰亚胺 (NBS) 作用生成溴代丙酮酸乙酯, 所得粗品没有进行分离, 若通过减压蒸馏提纯, 产品损耗较大, 而是采用粗品直接在氯仿/甲醇溶剂中, 与盐酸羟胺直接作用, 浓缩后, 再加入二氯甲烷, 水洗干燥后, 再充分脱去溶剂, 所得的黏液可放置过夜固化, 再通过抽滤除去未能固化的黏液, 可得白色结晶固体。在溴代丙酮酸肟衍生物合成过程中, 曾尝试用 DAMP 作为催化剂, DCC 为脱水剂进行缩合反应, 生成的副产物较多, 难以分离, 后发现采用 4-pyrrolidinopyridine 替代 DAMP 作为催化剂, 溴代丙酮酸肟(2)可很便捷和 α -萘甲酸缩合生成其衍生物 3。



2.2 DCC 投料量对溴代丙酮酸乙酯肟的合成反应的影响

在其他条件相同的条件下, 考察了盐酸羟胺投料量对反应的影响, 结果见表 1, 由表 1 可以看出, n (乳酸乙酯) : n (盐酸羟胺) 需要达到 1:0.9, 产物容易固化, 反应效果较好, 降低盐酸羟胺的投料量, 产物难以易固化, 增加盐酸羟胺的投料量, 成本增加而产率没有明显增加。在溶剂选择方面, 使用乙醇或是甲醇三氯甲烷混合溶剂均能得到溴代丙酮酸乙酯的肟盐, 但二者收率相差较大, 使用三氯甲烷/甲醇作为反应溶剂, 收率要远远高于乙醇, 可能是溴代丙酮酸乙酯在乙醇中不稳定, 与乙醇反应生成较多杂质。

表 1 盐酸羟胺投料量对反应的影响

Table 1 Influence of NH₂OH · HCl amount on the reaction

n (乳酸乙酯) : n (盐酸羟胺)	产品收率/%
1:0.7	黏液
1:0.8	黏液
1:0.91	48
1:1	47
1:1.1	47

2.3 3-溴-1-萘甲酰亚胺基丙酸乙酯的结构解析

¹H NMR 图谱中 δ 7.09 ~ 7.78 区域存在 6 组

吸收峰, 为萘环上的 7 个 H, δ 4.74 的单峰为与 Br 相连的亚甲基两个 H, 4.27 ~ 4.34 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1.30 ~ 1.35 (t, $J = 7$ Hz, 3H) 为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; ^{13}C NMR 图谱共有 16 个 C, 其中 δ 168.9, 155.9, 151.2 分别代表两个酯和亚胺基, δ 134.5, 134.4, 129.9, 129.6, 127.8, 127.1, 126.7, 124.3, 118.8, 107.4 为萘环上的 8 个 C, δ 65.9 为与 Br 相连的 C, δ 61.7, 14.6 为乙氧基的两个 C 峰。

3 结 论

以乳酸乙酯为起始原料, 一锅法得到了溴代丙酮酸乙酯脞, n (乳酸乙酯) : n (盐酸羟胺) 较佳配比为 1:0.9, 使用氯仿和甲醇混合溶剂能使反应更好地进行, 并通过 4-pyrrolidinopyridine 为催化剂, DCC 为脱水剂的温和酯化反应合成了溴代丙酮酸乙酯脞的衍生物。

参考文献:

[1] LYAKA LO I M, IOFFE S L. Conjugated nitrosoalkenes [J]. Russ Chem Rev, 1998, 67: 467 - 484.

[2] ANGERMANN J, HOMANN K, REISSIG H U, et al. Synthesis and *cis*-dihydroxylation of 6H-1,2-oxazines. synthesis of dihydroxyprolinols [J]. Synlett, 1995, 10: 1014 - 1016.

[3] GALLOS J K, SARLI V C, VARVOL A C, et al. The hetero-Diel-Alder addition of ethyl 2-nitrosoacrylate to electron-rich alkenes as a route to unnatural α -amino acids [J]. Tetrahedron Lett, 2003, 44: 3905 - 3909.

[4] BUCHHOLZ M, HILLER F, REISSIG H U, et al. Synthesis of enantioenriched 2-substituted 4-phenylbutylamines by hydrogenolysis of optically pure 6-alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines [J]. Eur J Org Chem, 2002,

16: 2838 - 2843.

- [5] ZIMMER R, REISSIG H U. Efficient synthesis of trifluoromethyl-substituted 5,6-dihydro-H-1,2-oxazines by the Hetero-Diels-Alder reaction of 1,1,1-trifluoro-2-nitroso-2-propene and electron-rich olefins [J]. J Org Chem, 1992, 57: 339 - 347.
- [6] ADAM C T H. Preparation of fungicidal and/or bactericidal α -halopyruvate oximes [P]. EP246071, 1987.
- [7] STETTER J, SANTEL H J, SCHMIDT R R, et al. Preparation of *N*-arylpyrroline-2,5-diones as herbicides and plant growth regulators [P]. EP 288789, 1988.
- [8] HIROHARA Y, IKUTA E, OSANAI S, et al. Preparation of novel substituted pyrazole derivatives, process for producing the same, and herbicidal composition containing the same [P]. WO2003053937, 2003.
- [9] MUELLER B, SAUTER H, WINGERT H, et al. Heteroaromatic compounds and plant-protecting agents containing them [P]. EP 579071, 1994.
- [10] PILLAI A D, RANI S, RATHOD P D, et al. QSAR studies on some thiophene analogs as anti-inflammatory agents: enhancement of activity by electronic parameters and its utilization for chemical lead optimization [J]. Bio & Med Chem, 2005, 13(4): 1275 - 1283.
- [11] PARK K, GOPALSAMY A, APLASCA A. Synthesis and activity of tryptophan sulfonamide derivatives as novel non-hydroxamate TNF- α converting enzyme (TACE) inhibitors [J]. Bio & Med Chem, 2009, 17(11): 3857 - 3865.
- [12] GILCHRIST T L, ROBERTS T G. Addition and cycloaddition reactions of the electrophilic vinyl nitroso compounds 3-nitrosobut-3-en-2-one, 2-nitrosopropenal, and ethyl 2-nitrosopropenoate [J]. J Chem Soc: Perkin Trans 1, 1983, 6: 1283 - 1292.