

化学

4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯的合成

贾日红 黄龙江 滕大为*

(青岛科技大学化工学院, 青岛 266042)

摘要 以苯乙腈为原料,通过与草酸二乙酯的缩合反应,与盐酸羟胺的环化反应以及重氮化脱氨基反应,合成4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯。通过对关键步骤重氮化脱氨基的反应条件的优化,产物总收率达到70%。

关键词 苯乙腈 4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯 脱氨基反应

中图法分类号 O626.24;

文献标志码 B

作为一类重要的杂环化合物,异恶唑类化合物具有独特的化学结构和重要的药理活性^[1-6],近年来引起了化学和药物化学研究者的广泛重视。它们不仅是有机合成中的重要中间体^[7],同时还具有诸如舒张心血管^[4],调节钙离子^[5],治疗阿尔默茨病^[6],抗微生物^[8-9]等广泛的生物活性,尤其重要的是其在农药和除草剂等方面的活性^[10-12],更引起人们开发该类化合物的兴趣。目前已商品化的异恶唑类农药有恶霉灵¹^[10]、恶唑草酮²^[11]和双苯恶唑酸³^[12]等。作为一种异恶唑类化合物,4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯⁴及其相关衍生物的合成和生物活性研究尚未见报道,在研究探索具有重要生物活性杂环化合物^[13,14]结构中,作者发现该化合物具有较好的抗微生物活性。作者对4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯⁴的合成方法进行了研究,以期进一步研究该化合物及其衍生物的生物活性和药理活性。

酯进行缩合反应得到2-羰基-3-氰基-3-苯丙酸乙酯^{6,6}与盐酸羟胺进行环化反应后得到5-氨基-4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯^{7,7}经亚硝酸钠重氮化脱氨基反应制得4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯⁴。

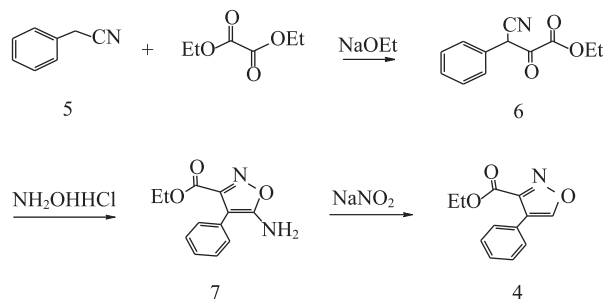


图1 4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯合成路线

1 实验部分

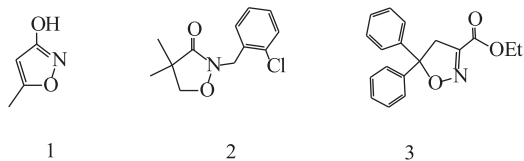
1.1 仪器与试剂

WRS21B型数字熔点仪(温度未校正);AV 500型核磁共振仪(CDCl₃为溶剂,TMS为内标);ZAB-2F型质谱仪。苯乙腈,草酸二乙酯,盐酸羟胺和亚硝酸钠均为分析纯试剂,其它试剂及溶剂均购自试剂公司,所有试剂及溶剂未作进一步处理。

1.2 合成方法

1.2.1 2-羰基-3-氰基-3-苯丙酸乙酯⁶的合成

在干燥的250 mL圆底烧瓶中,加入金属钠(4.9 g,213 mmol)和70 mL无水乙醇,钠反应完毕



其合成路线如图1所示。苯乙腈⁵与草酸二乙

2011年7月21日收到

第一作者简介:贾日红(1987—),男,硕士研究生,研究方向:精细化工。E-mail:honghaier101@163.com。

* 通讯作者简介:滕大为,男,教授。E-mail:dteng@qust.edu.cn。

后,依次加入草酸二乙酯(30.4 mL,224 mmol)和苯乙腈 5 (25 g,213 mmol),反应混合物在室温搅拌 12 小时后,将其慢慢倒入 50 mL 浓盐酸中,立即有大量黄色固体生成,过滤,滤饼在 60% 乙醇中重结晶,干燥后得 46.4 g 浅黄色产品,产率 100% 熔点:127 - 129℃, ^1H -NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.50 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.54 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.35 - 7.52 (4H, m), 7.82 - 7.87 (2H, m).

1.2.2 5-氨基-4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯 7 的合成

在 1 000 mL 的圆底烧瓶中,加入 2-羰基-3-氰基-3-苯丙酸乙酯 6 (26 g, 120 mmol)、盐酸羟胺 (16.6 g, 240 mmol) 和 700 mL 乙醇,反应混合物加热回流 12 h,在旋转蒸发器上蒸去乙醇。然后加入 200 mL 乙酸乙酯和 50 mL 10% 碳酸钠溶液,分出有机相,再经饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥,在旋转蒸发器上蒸去乙酸乙酯,得到 27.3 g 化合物 7,产率 98%。 ^1H -NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.31 (3H, t, $J = 7.2$ Hz); 4.33 (2H, q, $J = 7.2$ Hz); 4.68 (2H, brs), 7.29 - 7.52 (5H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm: 159.8, 158.4, 148.9, 135.4, 130.0 (2C), 129.2, 127.5 (2C), 100.3, 60.8, 14.5. MS(FAB) m/z : 233.1. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

1.2.3 4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯 4 的合成

在 1 000 mL 的圆底烧瓶中,分别加入 5-氨基-4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯 7 (25.3 g, 109 mmol), 200 mL 醋酸, 100 mL 四氢呋喃和 100 mL 水,将上述混合液冷却至 0℃,在 20 min 内分批加入亚硝酸钠 (45 g, 652 mmol),完毕后,升温至室温反应 1 h,加入 500 mL 水和 500 mL 二氯甲烷萃取反应液,二氯甲烷相分别经水洗,饱和碳酸氢钠溶液洗和食盐水洗后,无水硫酸镁干燥,减压蒸去二氯甲烷,残留物经硅胶柱层析得 17.1 g 浅黄色油状物,产率 72%。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz); 4.40 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.35 - 7.50 (5H, m); 8.55 (1H, s). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ ppm: 158.0, 152.4, 148.5, 135.0, 130.5 (2C), 128.9, 127.0 (2C), 101.5, 60.8, 14.5. MS(FAB) m/z : 218.1. $[\text{M} + 1]^+$ 。

2 结果与讨论

在 5-氨基-4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯 7 的合成中,苯乙腈与草酸二乙酯进行缩合反应及 2-羰基-3-氰基-3-苯丙酸乙酯 6 与盐酸羟胺环化反应均几乎定量得到目标中间体化合物。本文重点考察了重氮化脱氨基时,反应溶剂、反应温度和加料方式及反应时间对反应收率的影响。

2.1 反应溶剂的选择

芳胺重氮化反应最重要的一个应用是桑德迈尔反应,常用将来将芳环上的氨基转换为羟基,氰基,卤素等官能团,重氮化反应所用溶剂都为酸性水溶液如盐酸、硫酸溶液,部分用醋酸溶液,考虑到异恶唑分子结构对强酸的敏感性,本文选用醋酸溶液作为溶剂。然而,实验中发现,醋酸水溶液对原料的溶解度较差,严重影响反应的收率。当在醋酸水溶液中加入水及与水部分互溶的有机溶剂四氢呋喃,改善了原料的溶解度,使反应产率上升,通过多次实验,最终确定醋酸:四氢呋喃:水 = 2:1:1 时,该反应有较高的收率。

2.2 反应温度的选择

作者同时考察了反应温度对重氮化脱氨反应收率的影响。当在常温下反应时,反应较剧烈,伴随有大量红色气体冒出,TLC 检测有多个副产物生成,产品收率只有 10%。这可能是所形成的重氮盐非常活泼,在室温下发生了分解和偶联等副反应。降低温度,TLC 检测发现副产物明显减少。反应温度控制在 0℃ 下时,TLC 检测副产物较少。因此,选择该反应的温度为 0℃。

2.3 加料方式及反应时间对反应收率的影响

分别考察了一次性加料和分批加料对该反应收率的影响。该反应是一放热反应,当在室温下,一次性或分批加入亚硝酸钠时,反应均剧烈,经 TLC 检测,原料很快反应完全,但有多副产物生成,产品收率只有 10%。当在冰浴下一次性加入亚硝酸钠时,反应相对缓和,TLC 检测 0.5 h 时原料完全反应,仍有一个副产物生成,产品收率仅达到 40%。

当在冰浴冷却下分批次缓慢加入亚硝酸钠时,反应平缓,TLC 检测 1 h 后原料反应完全,几乎没有副产物生成,产品收率可达到 72%。

综上所述,重氮化脱氨较佳的反应条件:以醋酸:四氢呋喃:水=2:1:1 为溶剂,0℃下分批缓慢加入亚硝酸钠,反应时间 1 h。

3 结论

以苯乙腈为原料,通过与草酸二乙酯的缩合反应,得 2-羰基-3-氰基-3-苯丙酸乙酯 6;6 与盐酸羟胺环化成 5-氨基-4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯 7;7 重氮化脱氨基合成 4-苯基-3-异恶唑羧酸乙酯 4。本文重点考察了重氮化脱氨基时,反应溶剂、反应温度和加料方式及反应时间对反应收率的影响,确定了重氮化脱氨反应的较佳条件,总收率达到 70%。

参 考 文 献

- 1 周宇涵,孟庆伟,苗蔚荣. 3-取代苯基-5-羟基-5-三氟甲基异恶唑啉的合成. 精细化工,2004;21(8):785—787
- 2 齐传明,王蕴峰,张关心,等. 新型异恶唑类化合物的合成和生物活性研究. 北京师范大学学报(自然科学版),2001;37(6):787—789
- 3 商永嘉,刘红梅. 一种简便的异恶唑和异恶唑啉的合成方法. 安徽师范大学学报(自然科学版),2006;26(1):45—47
- 4 Johanson T N, Ebert B, Braeuner-Osborne H, *et al.* Resolution, absolute stereochemistry and enantiopharmacology of 2-amino-3-(4-butyl-3-hydroxyisoxazol-5-yl)propionic acid. J Med Chem, 1998; 41(6): 930—939
- 5 Wittenberger S J. An efficient synthesis of the cholinergic channel activator ABT-418. J Org Chem, 1996; 61(1):356—358
- 6 Riess R, Schoen M, Laschat S, *et al.* Short access to 3-alkoxy isoxazol-5-carbaldehydes and 3-hydroxyisoxazol-5-carb aldehyde. Eur J Org Chem, 1998; (3):473—479
- 7 Grunanger P, VitarFinzi P. In the chemistry of heterocyclic compounds-isoxazoles, part 1, 49: New York, Wiley, 1991
- 8 Kinoshita Y, Hirose T, Manabe A. Preparation isoxazoles and their use as microbicides for agriculture and horticulture. JP247962, 2000
- 9 Wang Y F, Du B S, Chen Q H. A novel synthesis of isoxazole derivatives. Chin Chem Lett, 1998; 9(9): 801—802
- 10 Sato K, Sugai S, Tomita K. Synthesis of 3-hydroxyisoxazoles from β -ketoesters and hydroxylamine. Agric Bio Chem, 1986; 50: 1831—1837
- 11 张所波,林英杰. 新除草剂异恶唑酮的合成. 农药,1993; 2: 25—27
- 12 Tomlin CDS. Isodifen-ethyl. The Pesticide Manual, 2003;13: 588—591
- 13 Huang L J, Teng D W. An improved and scalable process for 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane analogues. Chin Chem Lett, 2011; 22(5):523—526
- 14 Hong H, Huang L J, Teng D W. A spirocyclic oxindole analogue: synthesis and antitumor activities. Chin Chem Lett, 2011;22(9), 1009—1012

Synthesis of Ethyl 4-Phenylisoxazol-3-Carboxylate

JIA Ri-hong, HUANG Long-jiang, TENG Da-wei*

(College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, P. R. China)

[**Abstract**] Ethyl 4-phenylisoxazol-3-carboxylate was synthesized by condensation of benzeneacetonitrile and ethyl oxalate, cyclization with hydroxylamine, and deamination by diazotization reaction in an overall yield of 70%.

[**Key words**] benzeneacetonitrile ethyl 4-phenylisoxazol-3-carboxylate deamination