

文章编号: 2095-0411 (2011) 02-0029-03

2-硝基-2-苄基-1,3-丙二醇的合成^{*}

陈 颖, 徐崇福, 程耀洲, 王昕宇, 张杜鹃

(常州大学 石油化工学院, 江苏 常州 213164)

摘要: 2-硝基-2-苄基-1,3-丙二醇是合成药物中间体 α -丝氨酸的重要先行体, 它由 β -硝基苯乙烷与三聚甲醛在碱催化条件下的羟醛缩合反应合成。产物通过重结晶得到无色透明晶体, 产率 49.01%。对去质子剂、反应物配料比、反应温度以及反应时间进行了优化。产物的结构通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 表征。X-Ray 单晶衍射分析揭示分子间和分子内氢键的存在。

关键词: 2-硝基-2-苄基-1,3-丙二醇; 羟醛缩合反应; α -丝氨酸; 单晶 X-射线衍射光谱

中图分类号: O 62.415

文献标识码: A

Synthesis of 2-Benzyl-2-Nitropropane-1,3-Diol

CHEN Ying, XU Chong-fu, CHENG Yao-zhou, WANG Xin-yu, ZHANG Du-juan

(School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: 2-Benzyl-2-nitropropane-1,3-diol, an important precursor for the synthesis of pharmaceutical intermediate α -serines, was synthesized via Aldol condensation of β -nitrophenylethane and s-trioxane in the presence of a base. A transparent crystalline was obtained after recrystallization with 49.01% yield. The selection of deprotonating agents, ratio of the reactants, reaction temperature and reaction time were optimized. The structure of the product was confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and IR spectroscopy. X-ray crystallography revealed the existence of both inter- and intra-molecular hydrogen bonds.

Key words: 2-Benzyl-2-nitropropane-1,3-diol; Aldol condensation; α -serines; X-ray crystallography

手性 α 位一取代基 α -氨基酸在改性肽和合成酶抑制剂中具有重要作用^[1], α -取代丝氨酸基团由于在一系列具有生物活性的化合物如 sphingofungin E、(+)-conagenin、(+)-乳胞素和多球壳菌素 (myriocin) 中的存在引起了广泛关注。目前合成 α -取代丝氨酸类化合物的方法有手性三氯乙酰亚胺酯重排, 手性烯醇化物烷基化, 手性氮杂环丙烷开环反应^[2,3]。Shigekigeki Sano 等^[4,5]采用多种非手性底物选择性不对称缩合反应合成 α -取代丝氨酸类化合物。1998 年 Shigeki Sano 等

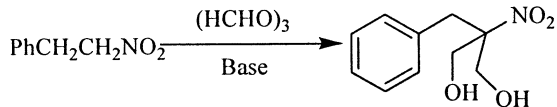
人^[6]又提出了酶法水解以 α -烷基 α -氨基丙二醇为原料, 猪肝酯酶或兔胰脂酶催化水解植被得到对应的 α -取代丝氨酸类化合物。Ping Tian 等人提出了以含季碳的 1,3-丙二醇为起始原料脂肪酶催化不对称合成制备得到 α -取代丝氨酸类化合物, 其中 Ping Tian 等人选择以甲醛水溶液反应制备得到 2-苄基-2-硝基-1,3-丙二醇, 这一方法对原料甲醛水溶液的用量较大, 产物收率不高, 后处理消耗大量的溶剂。本文参照有关文献以 β -溴苯乙烷为起始原料, 经过硝化^[7]、羟醛缩合合成

* 收稿日期: 2011-01-13

基金项目: 常州大学科技基金资助 (ZMF05020022)

作者简介: 陈颖 (1986-), 男, 江苏无锡人, 硕士生。

了目标化合物, 选择三聚甲醛与 β -硝基苯乙烷反应, 产物易分离精制且副产物少, 合成路线如下:



1 实验部分

1.1 实验仪器及试剂

实验仪器: BRUKER SMART APEX II DUO 型衍射仪, 瑞士 Broker 500MHz 超导核磁仪, 德国 Bruker TENSOR27 原位红外仪, WRS-2 微机熔点仪, 国华 JJ-1 精密增力电动搅拌器, 国华 78 磁力加热搅拌器, SHZ-D (Ⅲ) 循环水式真空泵。

实验试剂: β -硝基苯乙烷 (以 β -溴代苯乙烷为原料自行合成), 三聚甲醛 (工业级, 李长荣化学工业股份有限公司), 氢氧化钠, 二甲基亚砜, 乙醚, 甲苯 (AR, 国药)。

1.2 2-硝基-2-苄基-1,3-丙二醇合成

取 6.0g (0.040mol) β -硝基苯乙烷, 预热到 40℃, 在磁力搅拌下, 将 4.32g (0.048mol) 三聚甲醛 (溶解在 88mL NaOH 水溶液中), 逐滴加入, 有白色固体生成。反应在 40℃ 加热反应 5h。加入 100mL 水冷却, 有大量晶体析出, 抽滤后滤渣用 30mL 甲苯重结晶, 过滤得到白色晶体, 烘干, 称量得到 4.12g, 收率为 49.01%, 熔点为 101.1–102.3 (文献 [8] 值为 100–102℃)。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) δ : 7.14–7.33 (m, 5H, Ph), 4.05 (m, 4H, CH_2OH), 3.25 (s, 2H, PhCH_2), 2.42 (t, 2H, $J = 13.5\text{Hz}$, CHNO_2)。¹³C NMR (500MHz, CDCl_3) δ : 133.26 (Ph), 129.88 (Ph), 128.83 (Ph), 127.85 (Ph), 94.27 (CHNO_2), 63.98 (CH_2OH), 38.31 (PhCH_2)。

2 结果与讨论

2.1 2-硝基-2-苄基-1,3-丙二醇表征

2.1.1 红外光谱分析

2-硝基-2-苄基-1,3-丙二醇的红外光谱数据见图 1。在图 1 中: 3 029.2–3 088.3 cm^{-1} (w) 为分子中 C–H 伸缩振动 ($\nu_{\text{C-H}}$); 3 248.3–3 323.1 cm^{-1} (vs) 为羟基的伸缩振动 ($\nu_{\text{O-H}}$); 1

052.0 cm^{-1} 为羟甲基上 C–O 伸缩振动 ($\nu_{\text{C-O}}$); 1 353.9 cm^{-1} 为硝基的对称伸缩振动; 1 584.4 cm^{-1} 为硝基的反对称伸缩振动。

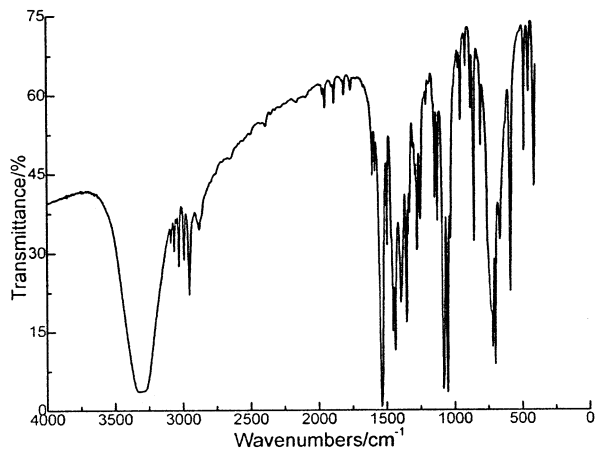


图 1 2-硝基-2-苄基-1,3-丙二醇红外光谱图

Fig. 1 IR spectrum of 2-Benzyl-2-nitropropane-1,3-diol

2.1.2 X-射线单晶衍射分析

选取尺寸为 0.22mm×0.21mm×0.18mm 的单晶进行了 X-射线衍射分析, 结构分析表明化合物的晶体结构 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$, 属单斜晶系, 空间群 $P2_1(1)/c$, 晶胞参数 $a = 16.242(4)\text{ nm}$, $b = 5.9233(13)\text{ nm}$, $c = 11.485(3)\text{ nm}$, 晶胞体积 $V = 1079.7\text{ nm}^3$, 晶胞中所含分子数 $Z = 2$, 晶体密度 $D_c = 1.299\text{ g/cm}^3$, 吸收系数 $\mu = 0.101$, $F(000) = 448$ 。

化合物分子结构图见图 2。在晶体结构中, 每个 2-硝基-2-苄基-1,3-丙二醇分子上的羟基氢原子桥连另一个分子的羟基氧原子, 4 个分子通过这种分子间氢键形成一个八元环。每个氢桥还

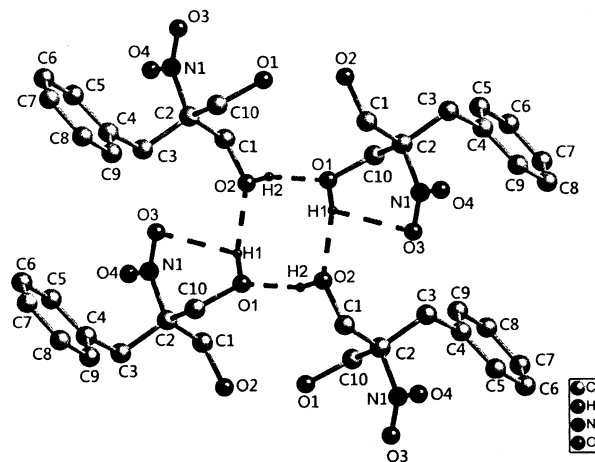


图 2 晶体状态中的分子结构图

Fig. 2 Molecular structure in crystal state

通过与硝基氧原子形成分子内氢键。因此每个分子中的两个羟基亚甲基在空间位置上并不完全等同,

这从它们¹H 核磁谱中不等同的化学位移以及更为复杂的偶合模式也能看出来。苄基碳（C3）上的两个较大基团之间的位阻效应使 C2C3C4 夹角为 114.87，偏离四面体结构。具有 sp² 杂化轨道的硝基因呈平面三角形结构，位阻较小。这给了其它相邻基团有向硝基弯曲的空间。两个羟基亚甲基之间（111.83）以及羟基亚甲基与苄基之间（111.17）的夹角都超过 sp³ 杂化理论值，而羟基亚甲基与硝基之间的夹角（103.98）以及苄基和硝基之间的夹角（108.02）都小于 sp³ 杂化理论值。

2.2 羟醛缩合反应条件的确定

2.2.1 脱质子剂对产率的影响

羟醛缩合反应一般都采用碱催化法^[9]。在 5h 下溶剂 NaOH、NaHCO₃、三乙胺的产率分别为 48.83%、31.70%、21.60%，选择强碱氢氧化钠作为脱质子碱效果最好。

2.2.2 原料配比的选择

原料比对产率的影响如表 1 所示，当原料配比为 1：1.2 时，产率为 48.32%，而继续增加三聚甲醛，对反应收率的影响极为有限。

表 1 投料比对产率的影响

Table 1 Effect of the feed ratio on the yield of the product		
<i>n</i> (β-硝基苯乙烷) : <i>n</i> (三聚甲醛)		产率/%
1 : 1		45.27
1 : 1.1		47.74
1 : 1.2		48.32
1 : 1.3		48.35
1 : 1.4		48.37
1 : 1.5		48.38

2.2.3 反应温度的选择

反应温度对产率的影响如表 2 所示，当温度在 40℃ 时，反应收率最高，为 49.01%。

表 2 反应温度对产率的影响

Table 2 Effect of the reaction temperature on the yield of the product					
反应温度/℃	0	20	40	50	60
产率/%	13.53	23.76	49.01	48.43	46.57

2.2.4 反应时间的选择

原料比为 *n* (β-硝基苯乙烷) : *n* (三聚甲醛) = 1 : 1.2 以及反应温度固定在 40℃ 时，改变反应时间，所得结果如表 3 所示，反应时间为 5h 时达到最高，可得收率为 48.83%。

表 3 反应时间对产率的影响

Table 3 Effect of the reaction time on the yield of the product					
反应时间/h	3	5	8	10	12
产率/%	37.22	48.83	47.71	46.52	44.90

3 结 论

以自行制备的 β-硝基苯乙烷与三聚甲醛，在 NaOH 水溶液为脱质子剂存在下，40℃ 条件下反应 5h，得到 2-硝基-2-苄基-1,3-丙二醇，产物经重结晶得到得到无色透明晶体，产率为 49.01%。产物的分子结构得到¹H, ¹³C 核磁共振波谱和红外光谱确证。X-光单晶衍射分析揭示分子间和分子内氢键的存在。采用这种方法，原料价廉易得，工艺条件温和，并且操作条件简单。使用三聚甲醛作为原料，反应时间短副产物少，反应计量容易控制，避免大量溶剂的消耗。

参考文献：

[1] Susumi Hatakeyama, Hiromitsu Matsumoto, Hiroko Fukuyama, et al. Et₂AlCl - catalyzed cyclization of epoxytrichloroacetimidates for the synthesis of α - substituted serines [J]. Journal of Organic Chemistry, 1997, 62 (7): 2 275-2 279.

[2] Jonathan W Lane, Randall L Halcomb. Anew method for the stereoselective synthesis of α - substituted serine amino acid analogues [J]. Organic Letters, 2003, 5 (22): 4 017-4 020.

[3] Carda M, Murga J, Castillo E, et al. Stereoselective synthesis of α - substituted serines from protected erythrose oximes [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9: 1 703-1 712.

[4] Shigeki Sano, Toshio Miwa, Xiao-Kai Liu, et al. Tin - or magnesium - mediated diastereoselective aldol - type reactions for the asymmetric synthesis of α - substituted serines [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9: 3 615-3 618.

[5] Shigeki Sano, Takahiro Ishii, Toshio Miwa, et al. Tin - mediated enantioselective aldol - type reaction for the asymmetric synthesis of α - substituted serines utilizing an external chiral ligand, (-) - sparteine [J]. Tetrahedron Letters, 1999, 40: 3 013-3 016.

[6] Shigeki Sano, Kazuhiko Hayashi, Toshio Miwa, et al. New enantiodivergent procedure for the syntheses of chiral α - substituted serines from α - alkyl - α - aminomalonates utilizing enzymatic hydrolysis [J]. 1998, 39: 5 571-5 574.

[7] 马涛, 徐文芳, 王俊丽, 等. AHPA 衍生物的设计、合成及抗癌活性研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2003, 13 (2): 70 - 75.

[8] Martin Eberle, Martin Egli, Dieter Seebach. Enantioselective saponification of diacetates of 2-nitro-1, 3-propanediols by pig-liver esterase and preparation of enantiomerically pure derivatives of 2-nitroallylic alcohols (chiral multiple-coupling reagents) [J]. Helvetica Chimica Acta, 1988, 71 (1): 1-23.

[9] 谭露璐, 钱君律, 伍艳辉. 羟醛缩合催化剂研究进展 [J]. 化学工业与工程, 2006, 23 (1): 70-73.