

(4R)-苯基噁唑烷酮乙酸的一种新制备方法

张萍 李媛 李旭

(河北师范大学化学系 石家庄 050016)

摘 要 以三步反应从 D-(-)-苯甘氨酸合成了标题化合物, 减少了一步反应, 总收率提高了 8%。

关键词 (4R)-苯基噁唑烷酮 (4R)-苯基噁唑烷酮乙酸 手性诱导

A Facile Synthesis of (4R)-Phenyloxazolidylacetic Acid

ZHANG Ping, LI Yuan, LI Xu

(Department of Chemistry, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050016)

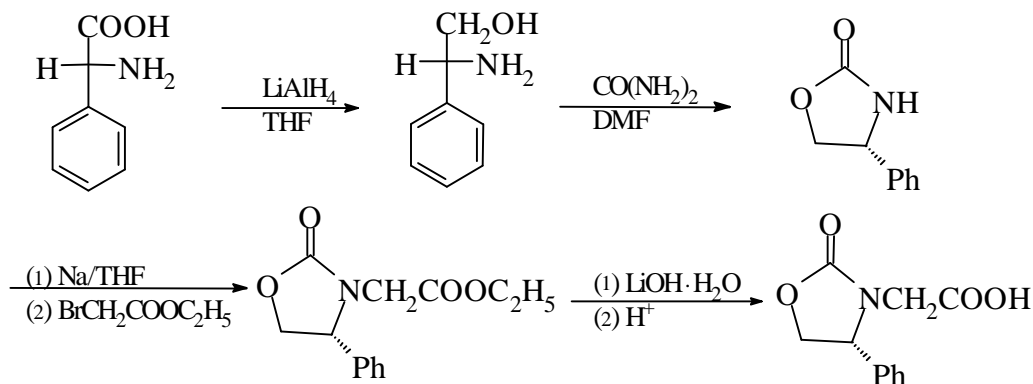
Abstract (4R)-Phenyloxazolidylacetic acid was synthesized by a three-step procedure, the overall yield of the present procedure is higher than those of reported methods.

Key words (4R)-Phenyloxazolidone, (4R)-Phenyloxazolidylacetic acid, Chiral induction

(4R)-苯基噁唑烷酮乙酸是有机合成中常用的手性诱导试剂, 该试剂在反应中不仅可以得到高达 97% 的不对称诱导效果, 而且在环加成过程中有很高的立体选择性^[1]。作为保护基团, 又很容易被还原脱去。由它出发所合成的 β -内酰胺环是许多抗生素药物的主要组成部分, 可广泛用于合成氨基酸和多肽^[2]。

该试剂的合成一般采用 Evans 所报道的方法^[1], 即从苯甘氨酸出发, 经过氨基保护, 甲硼烷-二甲硫醚还原和正丁基锂条件下的环合等步骤。该方法中所用试剂 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ 和 $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ 不仅不易得到, 而且操作等很不方便, 整个实验方法及部分中间体的物理数据均无详细报道。类似的化合物 4,5-二苯基噁唑烷酮乙酸则是用相应的醇和碳酸二乙酯缩合成噁唑烷酮环^[3]。本文在这两种方法的基础上, 以 D-(-)-苯甘氨酸为原料, 对该试剂的合成进行了改进。

反应式如下:



1 实验部分

1.1 溶剂和仪器

张萍 女, 32 岁, 讲师, 硕士, 从事有机化学的教学和有机合成研究。E-mail: zhangpingp@sina.com

河北省自然科学基金资助项目 (200154)

2001-02-28 收稿, 2001-05-09 修回

溶剂均经过干燥和蒸馏。红外光谱使用 PE-M-1730 光电仪, ^1H NMR 使用 FX-90 核磁共振仪, 以四甲基硅烷为内标。质谱使用 VGZAB-HX 型质谱仪(EI 源)。在微量熔点测定仪上测定熔点, 熔点和沸点均未作校正。

$\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ 按文献方法^[4]制备, D-(-)-苯甘氨酸为河北三九太行制药有限公司生产, 纯度 99%。

1.2 化合物的合成

1.2.1 D-(-)-苯甘氨酸醇 在 120mL THF 中加入 LiAlH_4 (3.5g, 0.085mol), 于氮气保护下缓慢回流, 在搅拌下从滴液漏斗缓慢滴加 30mL 含 5.0g(0.033mol)D-(-)-苯甘氨酸的 THF 悬浮液, 控制滴加速度, 以防止反应过于激烈。滴加完后继续搅拌回流 6h, 冷却, 小心滴加 3mL 水, 过滤, 滤液减压浓缩后得淡黄色固体, 乙醚重结晶, 得白色固体 2.6g, 产率 57.0%, 熔点 $74\sim 76^\circ\text{C}$ $[\alpha]^{20} = -32(c=0.5, 1\text{mol/L HCl})$ 。文献[5]值熔点 $75\sim 77^\circ\text{C}$ $[\alpha]^{20} = -31.7(c=0.76, 11\text{mol/L HCl})$ 。

1.2.2 (R)-4-苯基噁唑烷酮 在 100mL 单口瓶中加入 D-(-)-苯甘氨酸醇(2.0g, 0.014mol), 尿素(0.86g, 0.014mol), 50mL DMF, 加热回流 8h, 减压蒸去溶剂, 得淡黄色固体, 用乙酸乙酯洗涤, 得白色固体 2g, 产率 84.0%, 熔点 $130\sim 132^\circ\text{C}$, $[\alpha]^{20} = -50(c=0.5, \text{CHCl}_3)$; 文献值^[1]熔点 $132\sim 133^\circ\text{C}$, $[\alpha]^{20} = +49.5(c=2.1, \text{CHCl}_3)$ 文献中化合物为 S 构型; ^1H NMR (CDCl_3), *d*: 4.0~4.3(m, 2H, OCH_2), 4.70~4.94(m, 1H, NCH), 6.28 (s, 1H, NH), 7.20(s, 5H, Ph); IR, u/cm^{-1} : 3443(N-H), 1741(C=O)。元素分析, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$, 实测值(计算值)/%: C 72.86(73.23), H 4.86(5.20), N 6.56(6.57)。MS m/z : 163(M^+)。

1.2.3 (R)-4-苯基噁唑烷酮乙酸 在 250mL 三口瓶中加入(R)-4-苯基噁唑烷酮(1.6g, 0.01mol), 金属钠(0.28g, 0.012mol), 在氮气保护下加热回流 12h, 之后滴加 5mL 溶有 $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ 3.8g, 0.015mol 的 THF 溶液, 加热回流 4h, 冷却, 加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.26g, 0.03mol)室温搅拌 5h, 混合液用乙酸乙酯洗涤(30mL \times 2), 水层用 10% 的 HCl 酸化到 pH=1.5, 用乙酸乙酯萃取(20mL \times 3), 合并有机层, 干燥, 减压浓缩, 加少量乙酸乙酯和石油醚, 得白色固体 1.77g, 产率 80.0%, 熔点 $106\sim 108^\circ\text{C}$, $[\alpha]^{20} = -174(c=0.5, \text{CHCl}_3)$; 文献[1]值熔点 $106\sim 108^\circ\text{C}$, $[\alpha]^{20} = +173(c=2.0, \text{CHCl}_3)$; ^1H NMR (CDCl_3), *d*: 3.09~4.17(m, 2H, OCH_2) 4.34(s, 2H, CH_2), 4.87~5.06 (m, 1H, NCH), 9.13(brs, 1H, -COOH); IR, u/cm^{-1} : 2925(羧基 O-H), 1754(羧羰基), 1727(环羰基); 元素分析, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$, 实测值(计算值)/%: C 58.86(59.73), H 4.90(4.98), N 5.95(6.33); MS m/z : 221(M^+)。

2 结果与讨论

在还原苯甘氨酸时, 用 LiAlH_4 代替文献中的 $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, 不仅还原剂稳定易得, 而且操作简便, 此反应的关键在于反应前试剂的干燥和反应过程中严格的无水操作。 LiAlH_4 的用量应过量 2~3 倍为宜。

文献^[3]报道噁唑烷酮可由 β -氨基醇与碳酸二乙酯在碱性条件下环合而得, 也可由 β -氨基醇与尿素直接混合加热反应得到^[6]。在本实验中, 笔者采用廉价的尿素代替碳酸二乙酯和苯甘氨酸直接加热, 但经过多次实验未得到环合产物。后以 DMF 为溶剂, 顺利得到产物。DMF 的纯度对反应有很大的影响。

(R)-4-苯基噁唑烷酮乙酸在 LiOH 条件下的水解也可在 NaOH 中顺利进行, 碱的用量以过量

2~3 倍为宜, 酸化时溶液的 pH 既要考虑使产物酸游离出来, 又要保证噁唑烷酮的稳定性, 适宜的 pH 值为 1.5~2.0。

参考文献

- [1] Evans D A, Sjogren E B. Tetrahedron Lett., 1985,26:3783~3786.
- [2] William H P, Kirk A S. J. Org. Chem.,1983,48:2520~2527.
- [3] Satoshi M, Yukihiro H, Kazuhiko S. Synthesis, 1998,1161~1166.
- [4] E.C.霍宁主编,《有机合成》第三卷,北京:科学出版社,1981,235~237.
- [5] Aldrich Handbook of Fine Chemicals, 1998~1999:308.
- [6] Dyen M E,Swern D. Chem. Rev., 1967,67:197~246.