

• 研究简报 •

## 机械研磨法合成 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物

楼海文 张婷 李凯 张蔓 李景华\*

(浙江工业大学药学院 杭州 310014)

**摘要** 以 5-亚烷基米氏酸衍生物与硝基烷烃类化合物在固相机械研磨条件下, 在碱存在下, 反应合成 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物, 探讨了碱、反应物料比等条件对产物产率的影响, 优化反应条件为: 等物质的量的甲醇钠, 反应温度 50 °C, 反应时间 30 min. 该方法适用于合成多种 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物, 为  $\gamma$ -氨基丁酸衍生物的合成提供了一条相对绿色、高效的合成路线.

**关键词** 机械研磨; 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物;  $\gamma$ -氨基丁酸衍生物; 中间体

## Mechanochemical Synthesis of 5-(2-Nitroalkyl) Meldrum Acids

Lou, Haiwen Zhang, Ting Li, Kai Zhang, Man Li, Jinghua\*

(College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

**Abstract** Mechanochemical synthesis of 5-(2-nitroalkyl) Meldrum acids from 5-alkylidene Meldrum's acids and nitroalkanes in the presence of bases was achieved and the effect of bases and the ratio of reagents was discussed. This method is suitable for synthesis of various 5-(2-nitroalkyl) Meldrum acids which provides a green and efficient way for the synthesis of  $\gamma$ -aminobutyric acids.

**Keywords** mechanochemistry; 5-(2-nitroalkyl) Meldrum acid;  $\gamma$ -aminobutyric acid; precursor

许多  $\gamma$ -氨基丁酸类衍生物是具有生理活性的化合物, 如普瑞巴林(Pregabalin)<sup>[1]</sup>、赦癲易(Vigabatrin)<sup>[2]</sup>、加巴喷丁(Gabapentin)<sup>[3]</sup>、贝可芬(Baclofen)<sup>[4]</sup>就是很好的例子(图 1).  $\gamma$ -氨基丁酸衍生物的合成方法较多<sup>[5]</sup>, 而以(2-硝基烷基)丙二酸二酯作为起始原料, 经过氢化、水解而制得的方法<sup>[6-8]</sup>, 则是一种简单有效的合成方法, 因此 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物的合成具有一定的应用价值. 之前, 我们已做了有益的尝试, 即由硝基烷烃和亚烷基米氏酸衍生物加成得到这类化合物<sup>[9]</sup>. 但是, 这些常规的合成方法在后处理过程中易形成油状物, 给分离纯化带来麻烦, 反应时间较长. 固相研磨反应因其操作简单, 反应条件温和, 三废少, 资源利用率高, 节约能源, 环境污染小等优点被广泛应用于有机合成中<sup>[10]</sup>. 鉴于以上理由, 我们试图将固相研磨法应用于合成 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物, 为合成氨基丁酸类衍生物提供重要的中间体.

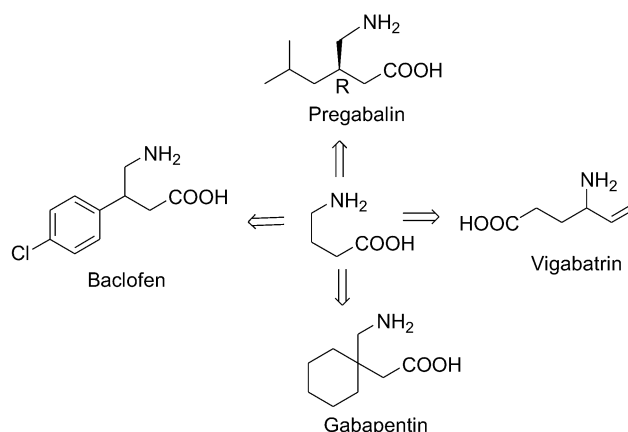


图 1  $\gamma$ -氨基丁酸衍生物

Figure 1  $\gamma$ -Aminobutyric acids

为此, 我们尝试以 5-亚烷基米氏酸衍生物 **1** 和硝基烷烃类化合物 **2** 在机械研磨下反应合成 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物 **3**(图 2).

\* E-mail: lijh@zjut.edu.cn

Received November 3, 2010; revised January 10, 2011; accepted March 2, 2011.

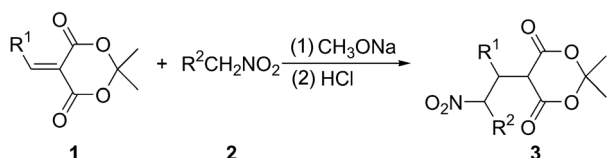


图 2 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物的合成

Figure 2 Synthesis of 5-(2-nitroalkyl) Meldrum acids

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

实验中用到的化学品皆为分析纯市售试剂。 $^1H$  NMR 和  $^{13}C$  NMR 由 Bruker Advance III 500 MHz 核磁共振仪测定。

### 1.2 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物 3a 的合成

称取硝基甲烷(2 mmol)置于研钵中, 加入甲醇钠(2 mmol), 研磨均匀后加入 **1a** (2 mmol), 继续研磨 10 min 后放入 50 °C 烘箱恒温反应 30 min. 反应结束后将反应物溶于 4 mL 甲醇中, 置于冰水浴中滴加 20% 稀盐酸调节 pH 值到 4, 大量白色固体析出, 过滤水洗, 用少量冷甲醇洗涤, 干燥得 **3a**, 收率 92%。

反应条件和操作步骤与 **3a** 一样, 分别得到 **3b**~**3k**.

2,2-二甲基-5-(1-苯基-2-硝基乙基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3a**)<sup>[9]</sup>:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.32~7.36 (m, 5H), 5.42 (dd,  $J=9$ , 14 Hz, 1H), 5.01 (q,  $J=6$  Hz, 1H), 4.63~4.67 (m, 1H), 4.03 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

2,2-二甲基-5-[1-(4-甲氧基苯基)-2-硝基乙基]-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3b**)<sup>[9]</sup>:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.27 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 5.39 (dd,  $J=9$ , 14 Hz, 1H), 4.96~5.00 (m, 1H), 4.58~4.61 (m, 1H), 3.99 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

2,2-二甲基-5-[1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-硝基乙基]-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3c**): m.p. 124~126 °C (文献值<sup>[9]</sup> 124~126 °C);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 6.90 (dd,  $J=2$ , 8 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J=9$ , 14 Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J=7$ , 14 Hz, 1H), 4.58~4.62 (m, 1H), 3.99 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

2,2-二甲基-5-[1-(4-氯代苯基)-2-硝基乙基]-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3d**)<sup>[9]</sup>:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.30~7.34 (m, 4H), 5.37 (dd,  $J=9$ , 14 Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J=6$ , 14 Hz, 1H), 4.61~4.65 (m, 1H), 4.01 (d,  $J=6$  Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

2,2-二甲基-5-[1-(2-氯代苯基)-2-硝基乙基]-1,3-二

噁烷-4,6-二酮(**3e**): m.p. 98~100 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.55 (dd,  $J=2$ , 7 Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=2$ , 7 Hz, 1H), 7.26~7.33 (m, 2H), 5.15~5.19 (m, 1H), 5.02~5.11 (m, 2H), 4.12 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.78 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 163.6, 163.0, 133.9, 133.8, 130.2, 129.6, 128.9, 127.5, 105.7, 73.1, 47.8, 36.6, 28.3, 26.6; MS (EI)  $m/z$  (%): 328 ( $M^+ + 1$ , 3), 291 (5), 234 (34), 187 (22), 178 (32), 173 (24), 165 (13), 161 (19), 150 (16), 144 (19), 139 (14), 138 (14), 137 (14), 116 (31), 115 (100), 103 (44), 102 (31), 91 (14), 89 (27), 77 (21), 75 (23), 63 (14); HRMS calcd for  $C_{15}H_{17}NO_6$  327.0515, found 327.0510.

2,2-二甲基-5-[1-(4-氟代苯基)-2-硝基乙基]-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3f**)<sup>[9]</sup>:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.19~7.34 (m, 4H), 5.10~5.32 (m, 2H), 4.47~4.68 (m, 1H), 3.96 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

2,2-二甲基-5-[1-(4-羟基苯基)-2-硝基乙基]-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3g**)<sup>[9]</sup>:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.14 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 5.09~5.31 (m, 2H), 4.30~4.49 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

2,2-二甲基-5-(1-甲基-2-硝基乙基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3h**)<sup>[9]</sup>:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 4.66~4.92 (m, 2H), 3.89 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 3.10~3.32 (m, 1H), 1.75 (s, 6H), 1.50~1.75 (m, 2H), 0.98 (t,  $J=8$  Hz, 3H).

2,2-二甲基-5-[1-(硝基甲基)环己基]-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3i**)<sup>[9]</sup>:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 5.22 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 1.73~2.18 (m, 10H), 1.79 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

2,2-二甲基-5-(1-苯-2-硝基丙基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3j**): m.p. 121~123 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.32~7.35 (m, 5H), 5.85~5.88 (m, 1H), 4.23~4.26 (m, 1H), 3.78 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.41 (d,  $J=10$  Hz, 3H), 1.34 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 164.4, 164.0, 134.8, 129.7, 129.3, 128.8, 105.7, 83.3, 48.8, 48.2, 28.0, 27.8, 19.3; MS (EI)  $m/z$  (%): 250 (2), 232 (3), 203 (8), 185 (30), 184 (46), 174 (14), 159 (15), 158 (26), 157 (27), 144 (10), 132 (11), 128 (23), 117 (23), 116 (20), 115 (36), 103 (37), 91 (76), 77 (23), 65 (14); HRMS calcd for  $C_{15}H_{17}NO_6$  307.1056, found 307.1068.

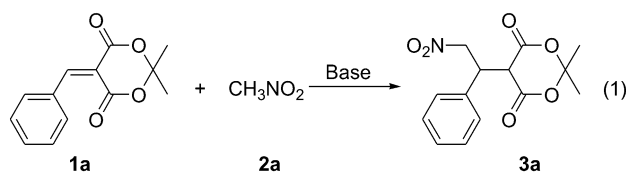
2,2-二甲基-5-(1-苯基-2-硝基戊基)-1,3-二噁烷-4,6-二酮(**3k**): m.p. 109~111 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.30~7.36 (m, 5H), 5.80 (ddd,  $J=9$ , 10, 22 Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J=4$ , 12 Hz, 1H), 3.64 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 1.71~1.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.47~1.52 (m, 1H), 1.29~

1.37 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.82 (t,  $J=8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 164.2, 164.0, 134.5, 129.8, 129.3, 128.8, 105.7, 88.6, 48.1, 34.8, 28.0, 27.9, 18.7, 13.1; MS (EI)  $m/z$  (%): 278 (1), 260 (3), 231 (12), 213 (51), 212 (70), 185 (28), 167 (23), 160 (98), 158 (27), 157 (81), 145 (92), 132 (28), 131 (93), 129 (61), 127 (26), 117 (88), 115 (92), 105 (44), 104 (29), 103 (99), 91 (100), 77 (65). HRMS calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6$  335.1369, found 335.1368.

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件对反应的影响

我们通过实验对 Eq. 1 该反应的条件进行初步筛选, 发现碱能促进反应的进行, 酸性条件下反应则无法进行. 碱量的多少对反应影响颇大, 等物质的量的碱能使反应完全. 通过考察温度对反应的影响, 发现反应温度为  $50\text{ }^\circ\text{C}$  时, 反应有较高的收率, 温度过高虽然能缩短反应时间, 但副产物增多, 收率降低, 温度过低则反应时间过长, 反应不完全.



为此, 我们在  $50\text{ }^\circ\text{C}$  下对不同种类的碱进行了筛选, 碱的用量皆为 1 equiv., 反应充分.  $\text{NaHCO}_3$  对反应没有促进作用,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  作用下反应需要 120 min 且收率都只有 20%.  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  作用下虽然收率有所提高, 分别为 45%, 66%, 74%, 但仍需要反应 60 min. 而  $\text{CH}_3\text{ONa}$  作用下反应收率达到 92%, 且反应时间只需要 30 min (其中时间为研磨时间和研磨后在  $50\text{ }^\circ\text{C}$  下放置反应所需的时间之和, 研磨时间统一为 10 min)

### 2.2 5-亚甲基米氏酸衍生物与硝基烷烃反应结果

根据上述反应, 为了探索本反应的普遍适用性, 我们将不同取代基的 5-亚甲基米氏酸衍生物和不同硝基烷烃在等物质的量  $\text{CH}_3\text{ONa}$  作用下, 经过固相研磨在  $50\text{ }^\circ\text{C}$  下放置反应 30 min, 都能得到相应的 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物且收率较高(表 1). 从表 1 发现, 硝基丁烷由于位阻相对较大, 反应收率降低. 含苯环的 5-亚甲基米氏酸衍生物与硝基烷烃的反应收率较高. 与溶剂法相比<sup>[9]</sup>, 虽然本方法在放大试验方面还有待进一步探讨, 但本方法在反应过程中不用水、醇等溶剂, 避免了由溶剂引起的反应底物溶剂解(如开环反应, 5-亚甲基米氏酸衍生物的脱亚烷基等)副反应, 因此反应的产物比较单一, 纯化方法比较简单. 其实, 部分反应产物只需经简

单的后处理, 如酸化中和、水洗去盐、干燥, 不需重结晶即可用于光谱分析测试.

**表 1** 5-亚甲基米氏酸衍生物和硝基烷烃的 Michael 加成反应  
**Table 1** Michael addition of 5-alkylidene Meldrum acids with nitroalkanes

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Compd. 3	Isolated yield/%
1	Ph	H	<b>3a</b>	92
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3b</b>	85
3	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>3c</b>	85
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3d</b>	83
5	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3e</b>	87
6	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3f</b>	81
7	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>3g</b>	79
8	Et	H	<b>3h</b>	78
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	<b>3i</b>	76
10	Ph	CH <sub>3</sub>	<b>3j</b>	85
11	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>3k</b>	72

总之, 在  $\text{CH}_3\text{ONa}$  催化下, 5-亚甲基米氏酸衍生物与硝基烷烃类化合物进行固相研磨, 可以合成得到 5-(2-硝基烷基)米氏酸衍生物. 此方法最突出的优点是条件温和, 反应时间短, 产物单一, 无溶剂, 副产物少, 这为  $\gamma$ -氨基丁酸类衍生物的合成提供了一条有价值的途径.

## References

- Yuen, P.; Kanter, G. D.; Taylor, C. P.; Vartanian, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *6*, 823.
- (a) Jung, M. J.; Melcall, B. W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1975**, *67*, 301.  
(b) Hammond, E. J.; Wilder, B. J. *Gen. Pharmacol.* **1985**, *16*, 441.  
(c) Grant, S. M.; Heel, R. *Drugs* **1991**, *41*, 889.
- Geibel, W.; Hartenstein, J.; Herrmann, W.; Witzke, J. *US 5091567*, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, *114*, 229385].
- (a) Kerr, D. I. B.; Ong, J. *Med. Res. Rev.* **1992**, *12*, 593.  
(b) Berthelot, P.; Vaccher, C.; Flouquet, N.; Debaert, M.; Luyckx, M.; Brunet, C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2557.  
(c) Kerr, D. I. B.; Ong, J.; Doolette, D. J.; Abbenante, J.; Prager, R. H. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *236*, 239.
- (a) Dewitt, C. C. *Org. Synth.* **1937**, *17*, 4.  
(b) Felluga, F.; Pitacoo, G.; Valentin, E.; Venneri, C. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 945.  
(c) Andruszkiewicz, R.; Silverman, R. B. *Synthesis* **1989**, 953.  
(d) Cook, M. C.; Witherell, R. D.; White, R. L. *Lett. Drug Des. Discovery* **2010**, *7*, 9.  
(e) Zhang, C.; Ying, G.-H. *Fine Spec. Chem.* **2009**, *17*, 26 (in Chinese).

- (张聪, 应国海, 精细与专用化学品, **2009**, 17, 26.)
- 6 Maymon, A.; Kansal, V. K.; Hedvati, L. *WO 2006110783*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, 145, 419470].
- 7 Ooi, T.; Fujioka, S.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11790.
- 8 Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119.
- 9 Li, J.-H.; Li, Z.-G.; Chen, Q.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 11, 758.
- 10 (a) Tanaka, T.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025.  
(b) Zang, H.-J.; Li, Z.-M.; Wang, B.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23, 1058 (in Chinese).  
(臧洪俊, 李正名, 王 5 宝雷, 有机化学, **2003**, 23, 1058.)

(Y1011034 Ding, W.; Dong, H.)