

## 微波辐射相转移催化合成环丙烷氨基酸\*

## Synthesis of 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acid under Microwave Irradiation and Phase Transfer Catalysis

苏桂发 万红敬\*\* 查丹明 牟红涛  
Su Guifa Wan Hongjing Zha Danming Mu Hongtao

(广西师范大学化学化工系 桂林市育才路 3号 541004)

(Dept. of Chem. & Chemical Eng., Guangxi Normal Univ., 3 Yucailu, Guilin, Guangxi, 541004, China)

**摘要** 以 KOH-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>作碱, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>为外浴, 以四丁基溴化铵 (TBAB) 为相转移催化剂, 采用微波辐射干反应技术实现醛亚胺 PhCH=NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 与 1, 2-二溴乙烷的串联烷基化反应。最佳反应条件为: 醛亚胺 3 mmol, 二溴乙烷 5.7 mmol, TBAB 0.6 mmol, KOH 7 mmol, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 14 mmol, 以 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>作外浴, 微波辐射功率 240 W, 微波辐射时间 1 min, 产率 56%。

**关键词** 微波辐射 相转移催化 无溶剂反应 环丙烷氨基酸 醛亚胺 烷基化

中图分类号 O621.392

**Abstract** The synthesis of 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acid (ACC) was performed by tandem alkylation of 1, 2-dibromoethane and ethyl N-(phenylmethylene) glycinate under solvent-free condition coupled with microwave irradiation and phase transfer catalysis. The optimum reaction conditions are as follows: an external alumina bath is used, aldimine 3 mmol, 1, 2-dibromoethane 5.7 mmol, TBAB 0.6 mmol, KOH 7 mmol, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 14 mmol, microwave power 240 W and 1 min of microwave irradiation. The production rate is 56%.

**Key words** microwave irradiation, phase transfer catalysis, solvent-free reaction, 1-aminocyclopropanecarboxylic acid, aldimine, alkylation

1-氨基-1-环丙烷羧酸是植物体内合成乙烯的前体, 环丙烷氨基酸类化合物可作为杀菌剂、杀霉剂、杀配子剂、酶抑制剂和神经兴奋剂<sup>[1]</sup>, 最近有报道称环丙烷氨基酸的衍生物对紧张性头痛有治疗作用<sup>[2]</sup>。由于环丙烷氨基酸类化合物具有许多独特的生理生物活性, 有关它的合成及应用的综述也很多<sup>[3,4]</sup>。早期报道在 LDA 或 t-BuOK 等强碱存在下, 利用甘氨酸衍生物的西佛碱的烷基化反应合成环丙烷氨基酸, Donnell 等<sup>[5]</sup>利用相转移技术改进后的反应具有操作简单、条件温和、试剂价廉等优点, 但反应时间长

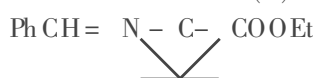
(室温下反应 24 h 或回流 12 h), 产物在反应过程中易发生水解等副反应。

我们将微波辐射与相转移催化技术相结合, 在无溶剂条件下利用醛亚胺 PhCH=NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 与 1, 2-二溴乙烷的串联烷基化反应形成三元环, 再经水解合成环丙烷氨基酸

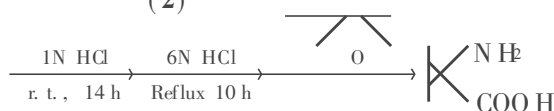
合成路线如下:



(1)



(2)



(3)

2001-07-23 收稿, 2001-08-29 修回。

\* 广西自然科学基金资助项目 (桂科自 9811025)。

\*\* 现在工作单位: 中国人民解放军军械工程学院基础部, 石家庄, 130100 (Basic Science Department, Institute of Military Mechanical Engineering of PLA, Shijiazhuang, Hebei, 050003, China)

# 1 实验部分

## 1.1 主要试剂与仪器

氢氧化钾、碳酸钾均为 160 目,用前在 120°C 烘 10 h。硅胶 GF254, 硅胶 H 均为青岛海洋化工厂出品, 醛亚胺  $\text{NCH}_2\text{COOEt}$  和酮亚胺  $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}_2\text{COOEt}$  分别按文献 [6, 7] 制备并用 IR、 $^1\text{H-NMR}$  确证与文献 [6, 7] 一致。其它试剂均为化学纯或分析纯试剂。

Nicolet 5DX-B 傅立叶变换红外光谱仪, Varian INOVA 500 MHz 超导核磁共振仪; Galanz WP 800 BS 家用微波炉, 最大输出功率 800 W, 电脑计时。

## 1.2 微波辐射下醛亚胺 $\text{PhCH}=\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 与 1, 2-二溴乙烷的串联烷基化反应

将 0.6 mmol 的 TBAB, 3 mmol 亚胺, 5.7 mmol 1, 2-二溴乙烷依次加入到 25 ml 圆底烧瓶中, 混合均匀, 在小烧杯中将 KOH、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  混合均匀后倒入上述反应瓶中, 立即搅拌均匀; 然后将烧瓶放进一个盛有  $\text{Al}_2\text{O}_3$  的烧杯中, 将烧杯置于微波炉中心, 设置输出功率和时间; 待反应完成后冷却至室温, 用乙醚提取, 回收溶剂后柱层析 (硅胶 H, 淋洗剂: 正己烷/乙醚 = 4/1) 分离得浅黄色油状物 (2), 结果见表 1。

表 1 反应条件对串联烷基化反应的影响

Table 1 Effect of reaction conditions on the tandem alkylation

编号 Entry	KOH (mmol)	$\text{K}_2\text{CO}_3$ (mmol)	功率 Power (W)	辐射时间 Radiation time (s)	产率 Rate of Production (%)
1	0	18	240	60	0
2	0	21	240	50	10.0
3	7	14	240	60	35.8
4	7	14	240	60	55.7
5	7	14	160	90	52.0

\* 不用  $\text{Al}_2\text{O}_3$  外浴 without external alumina bath

## 1.3 环丙烷氨基酸的制备: (2) 的水解

在 50 ml 圆底烧瓶中加入 0.217 g 化合物 (2) (0.1 mmol), 6 ml 乙醚, 12 ml 1M HCl, 室温搅拌 14 h, TLC 显示醚层中产物 (2) 已全部水解, 分出有机层, 水层用  $\times 5$  ml 乙醚洗涤后加入 10 ml 浓盐酸, 加热回流 10 h, 减压将水蒸出, 加入  $\times 5$  ml 乙醇, 彻底将水蒸出, 过滤, 固体用丙酮洗涤后用水/丙酮重结晶, 得晶体 0.080 g, 产率 80%, m. p. 229°C ~ 231°C (文献 [5] 229°C ~ 231°C)。

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr): 3025 ( $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1444 (三元环)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 0.79 (dd,  $J = 7.0$ ,  $J = 7.5$ , 2H), 1.02 (dd,  $J = 7.0$ ,  $J = 6.5$ , 2H)。

# 2 结果与讨论

## 2.1 碱的种类和外浴对反应的影响

从表 1 可以看出, KOH 和  $\text{Al}_2\text{O}_3$  外浴的使用对串联烷基化反应来说很重要, 如仅用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  作碱且不用  $\text{Al}_2\text{O}_3$  外浴, 由于  $\text{K}_2\text{CO}_3$  的碱性较弱, 只能得到单烷基化产物; 如用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  作碱并用  $\text{Al}_2\text{O}_3$  外浴, 240 W 辐射 50 s 可以得到 10% 的串联烷基化反应产物, 倘若再延长辐射时间, 反应体系焦化严重, 产率更低。如用 KOH- $\text{K}_2\text{CO}_3$  混合碱, 不用  $\text{Al}_2\text{O}_3$  外浴可得到 35.8% 的串联烷基化反应产物; 如用  $\text{Al}_2\text{O}_3$  外浴, 240 W 辐射 60 s, 产率为 55.7%。

## 2.2 亚胺的种类对反应的影响

在与表 1 实验 4 相同的反应条件下, 醛亚胺 (I) 与 1, 2-二溴乙烷反应时发生了串联烷基化反应形成了三元环, 而酮亚胺 (IV) 的酸性虽然较醛亚胺 (I) 强, 但与 1, 2-二溴乙烷只发生单烷基化反应, 产生这种差别的主要原因是空间效应的影响。

Donnell<sup>[8]</sup>曾报道过一系列西佛碱的  $\text{pK}_a$  值:

(I) $\text{PhCH}=\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	19.5
(II) $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	18.8
(III) $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{NCH}(\text{Ph})\text{CO}_2\text{Et}$	17.2
(IV) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	18.7
(V) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$	22.8
(VI) $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}(\text{Ph})\text{CO}_2\text{Et}$	21.2

由以上数据可以看出, 单取代的亚胺 (V) (VI) 相对于 (IV) 而言, 酸性显著下降。这是由于在亚胺 (IV) 中, 两个苯环与羰基 ( $\text{C}=\text{O}$ ) 及亚胺部分 ( $\text{C}=\text{N}-\text{C}$ ) 基本上是共平面的, 而在亚胺 (V) (VI) 中, 由于取代基的引入, 整个分子变得很拥挤, 使得  $\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}$  上的两个苯环都处于平面之外, 羰基与  $-\text{C}=\text{N}-\text{C}-$  平面基本上是垂直的, 这种空间位置明显破坏了其共轭碱的共轭体系, 阻碍了其第二步离子化, 因此, 酸性较 (IV) 显著降低。

由于亚胺 (II) 分子中只有一个苯环, 取代基的引入对整个分子的共轭结构影响不大, 可以进一步离子化得到串联烷基化反应产物。当取代基为苯环时, 还可以增强其共轭碱的共轭效应, 因此 (III) 的酸性比 (II) 强<sup>[9]</sup>。

## 2.3 产物 (2) 的分离纯化

我们发现产物 (2) 对硅胶 H 中微量的酸非常敏感, 如使用普通的硅胶 H 进行柱层析, 产物 (2) 很快完全分解。我们将 2 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、0.5 g KOH 溶于 300 ml 的蒸馏水中, 加入 25 g 硅胶浸泡过夜后, 过滤, 尽

(下转第 283 页 Continue on page 283)

stigmasterol-4, 22-dien-3, 6-dione (430 mg) in 83% yield. M. p. 134°C ~ 135°C. IR (KBr): 2959, 1714, 1686, 1609, 969, 864 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.743 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>), 0.805 (3H, t, J = 7.0, 29-CH<sub>3</sub>), 0.798 (3H, d, J = 6.5, 26- or 27-CH<sub>3</sub>), 0.849 (3H, d, J = 6.5, 26- or 27-CH<sub>3</sub>), 1.036 (3H, d, J = 7.0, 21-CH<sub>3</sub>), 1.169 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 5.040 (1H, dd, J = 15.2, J = 9.0, 22-H), 5.150 (1H, dd, J = 15.2, J = 8.5, 23-H), 6.171 (1H, s, 4-H).

### References

- Gijsbert P B K, Kees T van W, Bert G W et al. Synthesis and characterization of the α- and β-hydroxylated derivative of corticosterone, 11-dehydrocorticosterone, and 11-deoxycortisol. *Steroids*, 1993, 58: 495.
- Zeng L M, Li X Q, Su J Y et al. A new cytotoxic dihydroxy sterol from the soft coral *Alcyonium patagonicum*. *J Nat Prod*, 1995, 58: 296.
- Wang G S, Li F Y, Zeng L M et al. Structure determina-

- tion of nephalsterols A and B with 19-hydroxy group from soft corals *Nephthea*. *Chem J Chinese Uni*, 1992, 13: 623.
- D'Auria M, De Mico A, D'Onofrio F et al. Pyridinium dichromate in organic chemistry: a new synthesis of enedi-carbonyl compounds. *Synthesis*, 1985: 988.
- Hector M, Hartmann R W, Njar V C O. Pyridinium dichromate: a novel reagent for the oxidation of steroidal Δ<sup>5</sup>-β-alcohols to the corresponding Δ<sup>4</sup>-3, 6-diketones. *Synth Commun*, 1996, 26: 1075.
- Nangia A, Anthony A. Facile synthesis of steroidal Δ<sup>4</sup>-3, 6-diones from Δ<sup>5</sup>-3-ols using pyridinium chlorochromate. *Synth Commun*, 1996, 26: 225.
- Corey E J, Schmidt G. Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in aprotic media. *Tetrahedron Lett*, 1979, 35: 399.
- Corey E J, Suggs J W. Pyridinium chlorochromate: an efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. *Tetrahedron Lett*, 1975, 31: 2647.

(责任编辑: 蒋汉明)

(上接第 28 页 Continue from page 280)

量将水抽干, 于 110°C 烘 12 h, 磨匀后装柱进行柱层析。用这种处理过的硅胶我们成功地分离出产物 (2)。

IR (cm<sup>-1</sup>, 液膜): 3064 (ν<sub>Ar-H</sub>), 1720 (ν<sub>C=O</sub>), 1641 (ν<sub>C=N</sub>), 751, 691 (苯环)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.28 (t, J = 7.40, 6.72, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.33 (dd, J = 7.40, 8.16, 2H), 1.69 (dd, J = 7.40, 7.36, 2H), 4.21 (q, J = 7.40, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.57 (m, 5H, Ph), 8.38 (s, 1H, CH=N)。

### 3 结论

将 MWI 和 PTC 技术相结合, 在无溶剂条件下, 迅速 (1 min) 实现了醛亚胺与 1, 2-二溴乙烷的串联烷基化反应。与传统加热方法相比, 显著缩短了反应时间, 大大提高了反应效率, 操作简单, 后处理方便, 三废少, 符合节能、清洁生产、绿色合成的要求, 应用前景广阔。

### 参考文献

- Salaun J, Baird M S. Biologically active cyclopropanes and cyclopropenes. *Curr Med Chem*, 1995, 2: 545-575.
- CA 129: 23447x.

- 邵瑞莲, 苗伟时. 环丙烷氨基酸合成研究进展. *有机化学*, 1994, 14(4): 350-358.
- Cativiela C, Diaz-de Villegas M D. Stereoselective synthesis of quaternary α-amino acid. Part 2: Cyclic Compounds. *Tetrahedron (Asymmetry)*, 2000, 11(3): 645-732.
- O'Donnell M J, Bruder W A, Eckrich T M et al. Simple syntheses of the amino acids L-aminocyclopropane-1-carboxylic acid, cycloleucine and 2,6-diaminopimelic acid. *Synthesis*, 1984, 2: 127-128.
- Stork G, Leong A Y W, Touzin A M. Alkylation and Michael addition of glycine ethyl ester. Use in α-amino acids synthesis and as acyl carbanion equivalent. *J Org Chem*, 1976, 41(21): 3491-3493.
- O'Donnell M J, Polt R L. A mild and efficient route to Schiff base derivatives of amino acids. *J Org Chem*, 1982, 47(13): 2663-2666.
- O'Donnell M J, Bennett W D, Bruder W A et al. Acidities of glycine Schiff bases and alkylation of their conjugate bases. *J Amer Chem Soc*, 1988, 110(25): 8520-8525.
- O'Donnell M J, Bennett W D, Jacobsen W N et al. Selective monophenylation of an active methylene compound. *Tetrahedron Letters*, 1989, 40(30): 3909-3912.

(责任编辑: 邓大玉)