

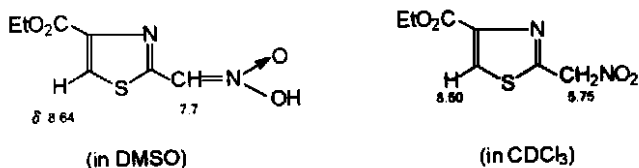


最后一步反应结果并没有得到 Michael 反应的加成产物 IV, 而是得到意外的产物 V. 这种高密度杂原子的双五元环化合物及其形成机理都是很令人感兴趣的.

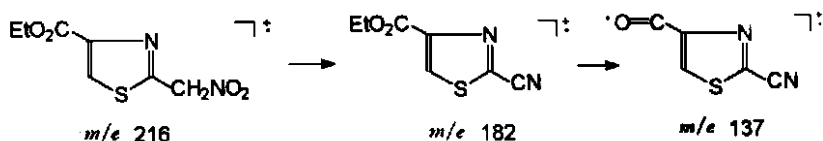
## 1 结果与讨论

本文采用两种硝化方法合成 2-硝基甲基噻唑-4-羧酸乙酯 (III),  $\text{NaNO}_2$  法和  $\text{AgNO}_2$  法<sup>[1]</sup>, 两种方法处理过程中都产生相似的副产物, 产率也接近, 但  $\text{NaNO}_2$  法产率稍高, 试剂便宜易得, 操作也较简便, 反应时间短. 此外,  $\text{AgNO}_2$  法由于生成  $\text{AgBr}$  成胶状沉淀, 将其余的  $\text{AgNO}_2$  包裹起来, 阻碍了反应继续进行, 这样整个过程必须剧烈搅拌, 而且由于  $\text{AgBr}$  胶状沉淀对产物的包裹, 也使后处理困难, 故此, 在 III 的合成中  $\text{NaNO}_2$  法似乎更优越.

在分析 III 的  $^1\text{H NMR}$  数据时发现, III 在不同极性溶剂中是以不同的互变异构体存在的. 换言之, 溶剂极性对 III 的两种互变异构体的平衡有很大的影响. III 在  $\text{DMSO}-d_6$  的  $^1\text{H NMR}$  谱有  $\delta$  8.64 (s, 1H, C-5),  $\delta$  7.7 (s, 1H, C-6), 这表明是酸式结构. 在  $\text{CDCl}_3$  中, 有  $\delta$  8.50 (s, 1H, C-5),  $\delta$  5.75 (s, 2H, C-6) 说明是假酸式结构, 溶剂极性与硝基化合物互变异构的关系, 这种现象未见报道.

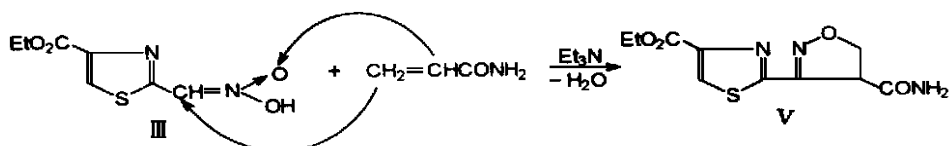


III 的 EIMS 谱没有发现分子离子峰 216, 这是符合硝基化合物一般分子离子峰很小甚至不出现的规律. 质谱有硝基化合物典型的裂分碎片峰,  $m/e$  182 是硝基化合物失去两个 OH 成腈的特征峰<sup>[2]</sup>, 再失去  $\text{EtO}$  得到  $m/e$  137 (基峰).



产品 V 通过波谱数据证明. 它的 EIMS 分子离子峰为 269, CIMS 为 270 ( $M+1$ ), 结合它的  $^{13}\text{C NMR}$  可知它的分子式为  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ .  $^1\text{H NMR}$  谱中有  $\delta$  8.23 (s, 1H) 是噻唑环 C-5 的质子峰, 还有  $\delta$  4.42 (q, 2H),  $\delta$  1.42 (t, 3H) 乙酯基的吸收, 证明产品保留噻唑-4-羧酸酯的结构. 另外,  $\delta$  6.62 (brs, 1H) 和  $\delta$  5.80 (brs, 1H) 是酰胺基峰, 还有 CH 和 CH<sub>2</sub>, 分别在  $\delta$  5.22 (dd, 11, 8Hz, 1H) 和  $\delta$  3.88 (d, 11Hz, 1H),  $\delta$  3.86 (d, 8Hz, 1H), 双共振试验证明它们互相偶联, 由此可知丙烯酰胺和 2-硝基噻唑化合物已经连上, 其结构是 V.  $^{13}\text{C NMR}$  谱和 IR 谱都证明了这个结构.

V 的形成可能有两种途径, 其一是经历 Michael 1, 4-加成得 IV, 然后脱水产生 V. 另一途径是 1, 3-偶极加成:



如上述, III 在极性溶剂中是以酸式异构体稳定存在, 有利于 1, 3-偶极加成, 故此 III 与丙烯酸胺缩合很可能是经第二条路线产生 V. 一般氮酸酯与烯发生 1, 3-偶极加成<sup>[3]</sup>, 但象 III 这样的氮酸直接发生 1, 3-偶极加成是罕见的.

## 2 实验部分

### 2.1 材料与仪器

所有试剂为分析纯, 国产显微熔点测定仪, 温度计未校正, EDAX 9100/65型 5 DX FTIR 红外光谱仪, JEOL FX 90 QFT 核磁共振仪, ZAB VG-AN AIY 有机质谱仪.

### 2.2 2-甲基噻唑-4-羧酸乙酯(I)的合成

方法按文献 [4], I, 白色棱状晶体,  $\theta_{mp}$  58~ 59°C (文献值 58°C), EIMS 分子离子峰 171, <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ /ppm 8.05(s, 1H), 2.80(s, 3H), 4.20(q,  $J$ = 6 Hz, 2H), 1.42(t,  $J$ = 6 Hz, 3H).

### 2.3 2-溴甲基噻唑-4-羧酸乙酯(II)的合成

将 2.0g I 溶于 12 mL CCl<sub>4</sub> 中, 用 2.1g NBS 和 0.26g 偶氮二异丁腈处理, 小心使混合物在瓶底内沸腾回流, 直到反应开始, 控制适当的回流速度. 当稠厚的 NBS 已全部溶解变成浮在液面上的琥珀酰亚胺时, 表明反应结束, 约 2.5 h, 为使反应完全再回流 10 min, 冷却后将产生的琥珀酰亚胺滤出, 以少量 CCl<sub>4</sub> 洗涤, 合并滤液和洗涤液, 减压下水浴蒸出 CCl<sub>4</sub>, 残余物用硅胶柱层析分离, 得单溴化产物 II, 产率 48.5%. 还有二溴化物 22.1% 和未反应原料 29.4%. 单溴化物为黄色液体, 冷却后为淡黄色固体,  $\theta_{mp}$  28.5~ 28.8°C, EIMS 的分子离子峰是等高的 248 和 250. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ /ppm 8.25(s, 1H), 4.80(s, 2H), 4.42(q,  $J$ = 6 Hz, 2H), 1.40(t,  $J$ = 6 Hz, 3H). 二溴化产物为白色晶体,  $\theta_{mp}$  43~ 44°C, EIMS( $M^+$ ) 328, 330 (丰度约为 1: 2), <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ /ppm 8.35, 6.95, 4.42, 1.40.

### 2.4 2-硝基甲基噻唑-4-羧酸乙酯(III)的合成

(a) NaNO<sub>2</sub> 法 4.8 g NaNO<sub>2</sub>, 5.3 g 尿素和 80 mL DMF 置三角锥瓶中, 电磁搅拌器搅拌, 冰盐浴冷却至 -15~ -20°C 注入 10g 溴化物 II, 在此温度下反应 5 h, 然后把反应混合物倒入盛有 200 mL 冰水和 150 mL 冷乙醚的烧杯中, 分出醚层, 水层继续用冷乙醚提取几次, 合并提取液, 用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压下除去乙醚, 硅胶柱层析纯化, 得白色晶体 III, 4.4 g, 产率 51%, 还有 30% 的亚硝酸酯, 和 18% 的 2-羧酸衍生物(据 <sup>1</sup>H NMR 分析). III 的  $\theta_{mp}$  110~ 111°C, <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ /ppm 8.50(s, 1H), 5.75(s, 2H), 4.4(q,  $J$ = 6 Hz, 2H), 1.42(t,  $J$ = 6 Hz, 3H), 在 DMSO 中为 8.64(s, 1H), 7.7(s, 1H), 4.4(q,  $J$ = 6 Hz, 2H), 1.42(t,  $J$ = 6 Hz, 3H). EIMS  $m/e$  182(M-2OH), 170(M-NO<sub>2</sub>), 137(M-2OH-EtO), 110 等.

(b) AgNO<sub>2</sub> 法 将 7.6 g AgNO<sub>2</sub>, 0.076 g CaH<sub>2</sub> 和 19 mL 无水乙醚置于 50 mL 三颈瓶中, 搅拌, 冷却至 0°C, 然后缓慢滴入 9.5 g II, 保持 0°C 搅拌 25 h, 将反应混合物过滤, 银盐用无水乙醚洗涤, 合并乙醚液, 加入 0.076 g CaH<sub>2</sub>, 减压抽除乙醚, 残余物硅胶柱层析分离得产物 3.4 g, 产率 42%.

### 2.5 2-[3'-(5'-酰胺基)-二氢异噻唑基]噻唑-4-羧酸乙酯(V)的合成

75 mg 硝基化合物 III, 加入 2 mL 叔丁醇, 滴加 1 滴 Et<sub>3</sub>N, 然后再滴加 23 mg 丙烯酰胺叔丁醇溶液 1 mL, 搅拌, 回流 3 h, 反应混合物减压蒸出溶剂, 温度 70°C 以下. 产物用硅胶柱层析分离, 得 57 mg 白色针状晶体, 产率 61%,  $\theta_{mp}$  214~ 216°C, 溶于乙醇和氯仿, EIMS 269

( $M^+$ ), CIMS 270 ( $M^+ + 1$ ),  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ /ppm 8.25(s, 1H), 6.62(brs, 1H), 5.80(brs, 1H), 5.22(dd,  $J=11, 8$  Hz, 1H), 4.42(q,  $J=6$  Hz, 2H), 3.88(d,  $J=8$  Hz, 1H), 3.86(d,  $J=11$  Hz, 1H), 1.42(t,  $J=6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ /ppm 14.4(q, C-8), 39.4(t, C-4'), 62.2(t, C-7), 80.1(d, C-5'), 130(d, C-5), 137.8(s, C-4), 148.1(s, C-3'), 154.4(s, C-2), 169.4(s, C-6'), 173.4(s, C-6), IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{KBr}$ ) 1725, 1680, 1625, 1480, 1250, 1080, 910, 750, 640.  $^1\text{H NMR}$  双共振试验, 照射 W 5.22, 3.88 和 3.86 变为宽单峰, 照射 W 3.88, 5.22 变为不规则双峰, 同样照射 W 3.86, 5.22 也变化.

### 参 考 文 献

- 1 Kornblum N. The synth of aliphatic and alicyclic nitro compounds. *Org Reaction*, 1962, 12 101
- 2 Aplin D T. MS in structural and stereochemical problems. *J Am Chem Soc*, 1965, 87 4888
- 3 Feuer H. The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups. John Willey & Sons Interscience Publishers, 1970. 244
- 4 Jones. Aminoalkyl esters of thiazolecarboxylic and thiazolyl-4-acetic acid. *J Chem Soc*, 1946, 87

## The Synthesis of Ethyl 2-Nitromethyl-4-Carboxylate and Its Condensation Reaction with Acrylamide

Lin Yongcheng\* Lin Yuanhua Wu Xiongyu Wu Zhongde

**Abstract** The nitration of ethyl 2-bromomethylthiazole-4-carboxylate (II) with  $\text{NaNO}_2$  or  $\text{AgNO}_2$  gave ethyl 2-nitromethyl-4-carboxylate (III). It was found that III existed in the aci-nitro tautomer in  $\text{DM SO-d}_6$ , and the nitro isomer of III was nearly the only form in  $\text{CDCl}_3$ . Under the Michael reaction condition, III condensed with acrylamide to give the 1,3-dipolar addition product, ethyl 2-[3'(5'-amidodihydroisoxazolyl)]thiazole-4-carboxylate (V), and not the Michael addition product.

**Keywords** 2-nitromethylthiazole derivative, 1,3-dipolar addition, tautomer

\* Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275