

文章编号: 1000-5013(2010)05-0539-03

# 保护-烷基化-脱保护法制备脂肪仲胺

罗 光 顺

(华东理工大学 药学院, 上海 200237)

**摘要:** 以对甲苯磺酰胺为原料, 经烷基化、镁/甲醇脱去磺酰基保护基制备对称仲胺化合物, 合成了 9 个脂肪仲胺化合物, 产率达 90%, 产品结构经核磁共振氢谱得到确证. 将合成的二苄基胺与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛进行胺交换反应, 制备 N,N-二苄基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA), 扩大了该方法的应用范围.

**关键词:** 仲胺化合物; 对甲苯磺酰胺; 烷基化; 脱保护; DMFDMA

**中图分类号:** O 625.62

**文献标识码:** A

临床应用的药物中, 超过半数是胺或者酰胺类化合物<sup>[1]</sup>, 胺类化合物作为重要的生物活性物质广泛存在于自然界中. 氨基, 特别仲胺是众多天然产物和生物活性分子的合成子, 也是很多药物的活性官能团<sup>[2]</sup>. 仲胺化合物同时也是有机合成化学中的重要中间体和金属配体<sup>[3-4]</sup>. 有关仲胺合成方法的研究, 不仅有利于促进现代有机合成方法学的研究和应用, 而且对于当代药物化学发展有着举足轻重的作用和意义<sup>[5]</sup>. 近年来, 合成仲胺的新方法主要包括直接 N-烷基化法、还原胺化法和保护-烷基化-脱保护法<sup>[6]</sup>. N,N-二苄基甲酰胺二甲基缩醛在有机合成中常用作伯胺的保护基<sup>[7]</sup>, 在药物研究中也用作前药基团脲基的制备<sup>[8]</sup>. 本文以对甲苯磺酰胺为原料, 经烷基化反应和脱保护基反应, 制备脂肪仲胺类化合物, 并将合成的仲胺与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA)反应, 制得 N,N-二苄基取代类似物.

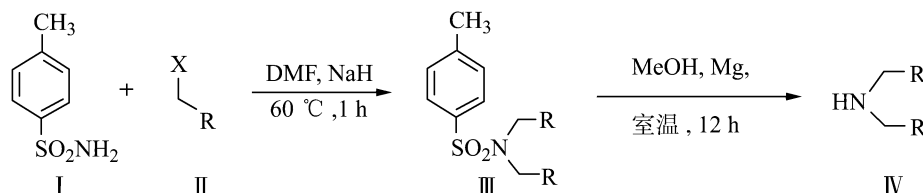
## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

X-4 型显微熔点仪(上海申光光学仪器厂); Bruker Avance-400 型核磁共振仪(内标物为 TMS, 瑞士 Bruker 公司). 快速柱层析用硅胶(200~300 目, 山东青岛海洋化工厂产品); HSGF-254 薄层层析预制板(山东烟台化工实验厂); 石油醚(60~90 °C)、乙酸乙酯及二氯甲烷均为分析纯或工业品重蒸; 其他试剂均为分析纯.

### 1.2 脂肪仲胺类化合物合成步骤及结构确证

以对甲苯磺酰胺为原料, 经烷基化和脱保护基反应制备脂肪仲胺类化合物, 其反应式如下:



在脂肪仲胺 IV-1~IV-9 化合物的反应式中, X 取代基分别为 Br, Cl, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, Br, Cl, Cl, Cl, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>, Cl; R 取代基分别为 N-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>-, N-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>-, N-C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 2-呋喃基. 以下以二正辛基胺(IV-1)的合成反应为例说明.

在氩气保护下, 向干燥的 10 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中加入 0.44 g, 60% 的氢化钠, 在搅拌下分批加入 0.86 g 的对甲苯磺酰胺(I), 直到没有气体产生; 然后, 一次性加入 2.03 g 的 1-溴正辛

收稿日期: 2009-12-21

通信作者: 罗光顺(1981-), 男, 博士, 主要从事制药工程与技术的研究. E-mail: guangshun.luo@gmail.com.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30721005)

烷( II), 升温到 50 ℃, 反应 3 min, 经薄层色谱检测(石油醚和乙酸乙酯的体积比为 20: 1)至反应结束. 最后, 加入 50 mL 的乙酸乙酯进行淬灭反应, 用 3 × 20 mL 的水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩干制, 可得 N, N-二正辛基对甲苯磺酰胺( III-1), 测得产品质量为 1.63 g 的, 产率为 100%.

将 1.63 g 的仲胺 III-1 悬浮于 50 mL 甲醇中, 加入 0.8 g 的光亮镁条, 在室温下搅拌过夜. 反应结束后, 用浓 HCl 调节 pH 值为 1, 将所得固体过滤, 即为二正辛基胺的盐酸盐, 测得产品质量为 1.25 g, 收率为 90%. 将盐酸盐溶于 20 mL 的二氯甲烷中, 用 2 mol · L<sup>-1</sup> NaOH 水溶液调节 pH 值大于 8, 分离出二氯甲烷层; 然后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩干, 可得到 1.08 g 的游离碱——二正辛基胺 IV-1.

取少量游离碱样品经柱层析纯化后, 由核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H NMR) 确证结构, 如表 1 所示. 其他仲胺( IV-2~ IV-9) 的合成均参考此操作, 核磁共振氢谱确证结构也如表 1 所示. 表 1 中: J 为耦合常数.

1.3 N,N-二苄基甲酰胺二甲基缩醛的合成及结构确证

将 1.97 g 的合成物二苄基胺( IV-4) 与 10 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMFDMA) 回流 24 min, 减压浓缩除去过量的 DMFDMA. 残留物即为化合物 V-4, 产品质量为 2.30 g, 黄色油状物, 产率( η) 为 85%, 产物经核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H NMR) 确证结构(表 1). 其合成反应式如下:

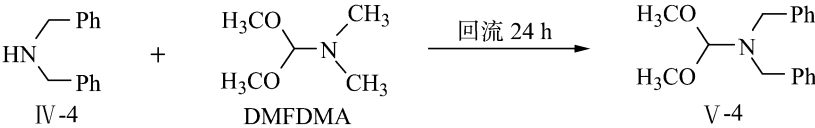


表 1 化合物的<sup>1</sup>H NMR 谱图数据

Tab. 1 <sup>1</sup>H NMR spectroscopy data of target compounds

化合物(游离碱)	η %	δ
IV-1	90	0.88(t, H, J= 6.8 Hz), 1.20~ 1.33(m, 20H), 1.43~ 1.48(m, 4H), 2.58(t, 4H, J= 6.8 Hz)
IV-2	88	0.89(t, 6H, J= 6.8 Hz), 1.23~ 1.30(m, 28H), 1.44~ 1.50(m, 4H), 2.60(t, 4H, J= 6.8 Hz)
IV3	90	0.88(t, 6H, J= 6.8 Hz), 1.21~ 1.33(m, 36H), 1.43~ 1.49(m, 4H), 2.58(t, 4H, J= 6.8 Hz)
IV-4	89	3.84(s, 4H), 7.03~ 7.56(m, 10H)
IV-5	85	3.73(s, 4H), 3.80(s, 6H), 6.86~ 6.89(d, 4H, J= 8.6 Hz), 7.26~ 7.28(d, 4H, J= 8.3 Hz)
IV-6	90	3.76(s, 4H), 6.99~ 7.04(m, 4H), 7.26~ 7.32(m, 4H)
IV-7	87	2.35(s, 6H), 3.78(s, 4H), 7.14~ 7.16(m, 4H), 7.22~ 7.26(m, 4H)
IV-8	87	1.51~ 2.19(m, 4H), 2.37~ 3.01(m, 4H), 3.52~ 3.60(t, 4H, J= 6.0 Hz), 7.06~ 7.38(m, 10H)
IV-9	85	3.70~ 3.73(s, 4H), 6.12~ 6.14(dd, 2H, J <sub>1</sub> = 0.7 Hz, J <sub>2</sub> = 3.3 Hz), 6.22~ 6.24(dd, 2H, J <sub>1</sub> = 1.8 Hz, J <sub>2</sub> = 3.2 Hz), 7.29~ 7.31(dd, 2H, J <sub>1</sub> = 0.9 Hz, J <sub>2</sub> = 1.8 Hz)
V-4	85	3.48(s, 6H), 3.76(s, 4H), 5.61(s, 1H), 7.04~ 7.57(m, 10H)

2 结果与讨论

2.1 烷基化反应

以二苄基胺的合成为例, 考察溶剂对烷基化反应收率的影响. 结果表明, 当以 DMF 为溶剂时, 反应在室温反应时间长达 12 min, 且原料始终消耗不完, 收率为 88%; 而当温度升高到 50 ℃, 反应结果很好, 时间大大缩短, 只需要 3 min 即可反应完全, 收率为 100%. 当以四氢呋喃、二氧六环、甲苯为溶剂时, 虽然温度达到了溶剂的回流点, 但反应速度均较 DMF 慢, 反应收率也较低, 对应的收率分别为 65%, 78%, 33%.

究其原因在于, 烷基化反应属于亲核取代反应, 影响该反应的因素主要是溶剂、温度和反应时间. 极性非质子溶剂因其对物料具有良好的溶解性而显著提高反应收率, 升高温度可以加快反应速度, 有效

缩短反应时间.

## 2.2 脱保护反应

对甲苯磺酰基的脱除有多种方法, 如溴化氢/ 醋酸回流、萘钠还原、锂氨还原等<sup>[9]</sup>. 这些方法的条件比较苛刻, 需要用到危险的碱金属试剂( 如钠, 锂). 文中采用较便宜安全的金属镁, 以甲醇为溶剂, 在室温下就能顺利脱除对甲苯磺酰基<sup>[10]</sup>, 且收率达到 90%. 相比较而言, 该方法更易于操作.

## 3 结束语

合成了 9 个脂肪仲胺化合物, 产率达 90%, 产品结构经核磁共振氢谱得到确证. 相比较传统的仲胺合成方法( N-烷基化法和还原胺化法), 所报道的方法选择性高、副产物少、收率较高、操作简便、条件温和、无需特殊设备. 所合成的仲胺可与 DMFMA 进行胺交换, 制得 N, N-二取代甲酰胺二甲基缩醛, 进一步拓展了该方法的应用范围.

华东理工大学药学院段文虎教授给予指导和支持, 特此致谢.

## 参考文献:

- [ 1 ] GHOSE A K, VISWANADHAN V N, WENDOLOSKI J J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery ( I ): A qualitative and quantitative characterization of know drug database[ J ]. J Comb Chem, 1999, 1( 1 ): 55-68.
- [ 2 ] PORCHEDDU A, GIACOMELLI G, PIREDDA I. Parallel synthesis of trisubstituted formamidines: A facile and versatile procedure[ J ]. J Comb Chem, 2009, 11( 1 ): 126-130.
- [ 3 ] INSASF S S, WITIAK D T. Facile non-racemizing route for the N-alkylation of hindered secondary amines[ J ]. Journal of Synthetic Organic Chemistry, 1999( 3 ): 435-440.
- [ 4 ] SWAMMURA M, ITO Y. Catalytic asymmetric synthesis by means of secondary interaction between chiral ligands and substrates[ J ]. Chem Rev, 1992, 92( 5 ): 857-871.
- [ 5 ] HENKEL T, BRUNNE R M, MUELLER H, et al. Statistical investigation into the structural complementarity of natural products and synthetic compounds[ J ]. Angew Chem Int Ed Engl, 1999, 38( 5 ): 643-647.
- [ 6 ] 凌青, 李欣, 沈竞康. 仲胺的合成方法新进展[ J ]. 合成化学, 2007, 15( 3 ): 247-253.
- [ 7 ] MCVRIDE L J, KIERZEK R, BEAUCAGE S L, et al. Nucleotide chemistry ( 16 ): Amidine protecting groups for oligonucleotide synthesis[ J ]. J Am Chem Soc, 1986, 108( 8 ): 2040-2048.
- [ 8 ] KER S G, KALMAN T I. Highly water-soluble lipophilic prodrugs of the anti-HIV nucleoside analogue 2', 3'-dideoxycytidine and its 3'-fluoro derivative[ J ]. J Med Chem, 1992, 35( 11 ): 1996-2001.
- [ 9 ] 华东理工大学有机化学教研组. 有机合成中的保护基[ M ]. 上海: 华东理工大学出版社, 2004: 604-607.
- [ 10 ] NYASSE B, GREHN L, RAGNARSSON U. Mild, efficient cleavage of arenesulfonamides by magnesium reduction [ J ]. Chem Commun, 1997, 11: 1017-1018.

## Synthesis of Secondary Fatty Amines via Protection-Alkylation-Deprotection Process

LUO Guang-shun

( School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China )

**Abstract:** A series of secondary amines were synthesized via alkylation and deprotection of p-toluene sulfonamide with a yield of 90% in two steps. The structures of the secondary amines were confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. Reacting the synthesized dibenzyl amine with DMFMA gave N, N-dibenzyl formamide dimethyl acetal, which expanded the application scope of this method.

**Keywords:** secondary amine; p-toluene sulfonamide; alkylation, deprotection; DMFMA

( 责任编辑: 黄晓楠      英文审校: 陈国华 )