

1-(4-烷氧基)烷基己内酰胺的合成

周瑞仪* 陈毅辉 林建明

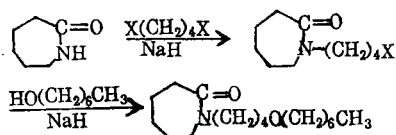
(厦门大学化学系, 厦门361005)

摘要 1-(4-正庚氧基)丁基己内酰胺 1 可由正庚醇与1,4-二卤代丁烷反应后,再与己内酰胺反应制得。每步均在混合无机碱 KOH/K₂CO₃ (作为碱性试剂)和季铵盐 (作为固-液相转移催化剂)存在下进行反应。

关键词 1-(4-烷氧基)烷基己内酰胺, 合成, 己内酰胺

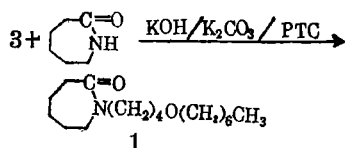
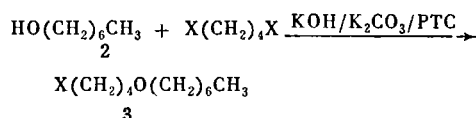
1-(4-正庚氧基)丁基己内酰胺 1 为新己内酰胺衍生物,是皮肤渗透促进剂。其促进药物通过人体皮肤的渗透和吸收比1-十二烷基六氢氮草-2-酮^[1]强数倍,且刺激性和毒性均甚微,有应用前景。

文献报道的合成路线如下^[2]:



方法以己内酰胺为起始原料,但两步均用对潮气敏感的强碱性试剂氢化钠,反应条件苛刻。

对标题物合成改进的方法,其反应路线如下:



该法的关键是每步都在固-液相转移催化条件下,通过正庚醇的O-卤丁基化和己内酰胺的N-正庚氧基丁基化两步反应,最终得 1。这方面的工作目前尚未见报道。

据报道^[3]合成不对称醚的最佳相转移催化条件是用比醇过量至少 5 倍的 50% NaOH 溶液,过量卤代烷 (最好作溶剂) 和 3%~5%

摩尔的四丁基硫酸氢铵,在 20~70℃ 搅拌 3~4 h,由伯醇制备醚的得率较好。也有人报道^[4]用冠醚,在固-液相转移催化条件下合成醚^[4]。

考虑到四丁基硫酸氢铵的价格贵,不易制得。冠醚的价格昂贵,有毒,因此以价廉、易得而无毒的四丁基溴化铵代替前二者。用混合无机碱 KOH/K₂CO₃ 为碱性试剂,甲苯为反应介质。实验结果表明,当用混合无机碱 KOH/K₂CO₃ 为 2:1 摩尔比,正庚醇 1,4-二卤丁烷和氢氧化钾等于 1:3:5 的摩尔比时,反应可控制在一个卤原子被正庚氧基取代阶段,产率较高 (68.8%~70%),是制取 ω-卤代不对称单醚 3 的一个较适宜的方法。同时实验也表明四丁基溴化铵 (5% 摩尔) 具有良好的催化效果。

内酰胺氮上氢原子的酸性很弱 (吡咯烷酮和己内酰胺 pK_a: 30~3), 较难发生烃化反应。我们的实验表明,若用 KOH:K₂CO₃=2:1 (摩尔比)、己内酰胺、3 和氢氧化钾等于 1:1.5:5 (摩尔比),在四丁基溴化铵 (7.5% 摩尔) 和甲苯存在下,可顺利地进行 N-正庚氧基丁基化反应,制得产率较高的目标物 1 (68%~70%)。

在实验研究过程中我们发现,混合无机碱较适用于碳链长的伯醇的 O-卤烷基化和内酰胺的 N-烷氧基取代烷基化反应。由于反应过

收稿日期, 1993年 5 月 21 日。

程中有水生成, 加入适量的 K_2CO_3 , 可抑制水对亲核体的高能量的水化作用。利于萃取需要的负离子进有机相, 可阻止 KOH 的离子呈聚集态, 使碱有效地夺去底物的酸性氢原子而成为亲核体负离子, 从而利于反应的进行。提高了产率, 且使中间体 3 和目标物 1 的纯化更简单。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Varian FT-80A 型核磁共振仪, TMS 为内标, $CDCl_3$ 为溶剂; 5DX-FJIR 型红外光谱仪, 液膜法; FTnigan-MCT 4510 型气相色谱-质谱仪; 温度计; 压力未经校正。

实验试剂 1,4-二卤代丁烷, 使用前需经无水氯化钙处理后重蒸; 其余试剂均为 C. P. 级。

1.2 1-溴-4-正庚氧基丁烷 3 的制备

将 1.74g (15mmol) 正庚醇和 25mL 甲苯混合后, 依次加入 5.18g (37.5mmol) 粉状碳酸钾, 4.2g (75mmol) 粉状氢氧化钾和 0.24g (0.75mmol) 四丁基溴化铵。于 $45^\circ C$ 下搅拌 1 h, 冷至 $10^\circ C$, 加 9.72g (45mmol) 1,4-二

溴丁烷和 25mL 甲苯的混合液。逐渐升温至适宜温度, 继续搅拌反应一定时间。冷至室温, 滤去不溶物。蒸去溶剂, 残余物减压蒸馏, 收集 b. p. $90\sim 92^\circ C/66.66Pa$ 的馏分。无色透明油状液体。产率 65.5%。

如用 1,4-二氯丁烷为烷化剂, 按同法制得 1-氯-4-正庚氧基丁烷 3 的产率 68.8%~70%。

1-(4-正庚氧基)丁基己内酰胺 1 的合成

将 1.695g (15mmol) 己内酰胺溶于 25mL 甲苯, 加 5.18g (37.5mmol) 碳酸钾粉末, 4.2g (75mmol) 氢氧化钾粉末和四丁基溴化铵 0.36g (1.125mmol)。在 $100^\circ C$ 下搅拌 0.5 h 后, 滴入 5.02g (22.5mmol) 3 和 25mL 甲苯的混合液 (20min 内滴完)。~ $95^\circ C$ 继续搅拌 10~15 h, 冷至室温, 滤去不溶物。蒸去溶剂。残余物减压蒸馏, 收集 b. p. $166\sim 168^\circ C/66.56Pa$ 的馏分 (文献值^[2] $117\sim 122^\circ C/26.66Pa$) 2.7g。无色透明油状液。产率 63.6%。

如用 3 (X=Cl), 按同法制得 1, 产率为 68%~70%。

化合物 3 及标题物 1 的物理常数和波谱数

表 化合物 3 和 1 的物理常数及波谱数据

| 化合物 | 3 | 1 |
|-----------------------------|--|--|
| b.p./ $^\circ C/Pa$ | $90\sim 92^\circ C/66.66Pa$ | $166\sim 168^\circ C/66.56Pa$ |
| IR, ν_{max} , cm^{-1} | ν_{C-O-C} 1110 $\nu_{C-C, -(CH_2)_n-}$, $n > 4$ 730 ν_{CH_2-Br} 646, 561 | $\nu_{C=O}$ 1651 ν_{C-N-C} 1194 ν_{C-O-C} 1117 $\nu_{C-C, -(CH_2)_n-}$, $n > 4$ 723 |
| 1H NMR, δ/ppm | $\sim 0.87(t, 3H, CH_3)$ $3.35\sim 3.38(t, 2H, CH_2Br)$ $3.38\sim 3.50(t, 4H, CH_2OCH_2)$ $\sim 1.28(s, 8H, (CH_2)_4)$ $1.61\sim 2.03(m, 6H, Br-C-(CH_2)_3-C-O)$ | $0.88(t, 3H, CH_3)$ $1.30(s, 8H, (CH_2)_4)$ $-C-C=O$ $1.69(m, 12H, \begin{array}{c} \\ CH_2-CH_2-CH_2 \\ + \\ \diagup N-C-CH_2CH_2-C-O-C-CH_2-\diagdown \end{array})$ $2.46(s, 2H, CH_2-C=O)$ $3.38(s, 8H, CH_2OCH_2+)$ $\begin{array}{c} O \\ \\ -C-N \begin{array}{l} \diagup CH_2 \\ \diagdown CH_2 \end{array} \end{array}$ |
| MS(m/z) | — | 284(m+1), 184, 126 98 (base), 55, 41 |

(下转第243页)

表 不同 RX 在不同条件下的反应结果

| RX | KF, g | 溶剂, 20mL | 浴温, °C | 反应时间 | 沸程, °C/Pa | 文献沸程 ^[2] | 收率/% |
|--|-------|----------|--------|------|--------------|---------------------|------|
| | | | | h | | °C/Pa | |
| CH ₂ =CHCH ₂ Br | 0 | 甲苯 | 70 | 3.0 | 103~107/1666 | 102.5/1600 | 0 |
| | 2.0 | 甲苯 | 70 | 3.0 | | | 38.0 |
| | 2.0 | 乙腈 | 70 | 3.0 | | | 46.0 |
| | 2.0 | 乙腈 | 70 | 6.0 | | | 38.0 |
| | 2.0 | 乙腈 | 70 | 7.5 | | | 39.3 |
| C ₆ H ₅ CH ₂ Cl | 0 | 甲苯 | 100 | 3.0 | 170~172/2213 | 157~158/1866 | 0 |
| | 2.0 | 甲苯 | 100 | 3.0 | | | 43.2 |
| | 2.0 | 乙腈 | 100 | 3.0 | | | 50.0 |
| | 2.0 | 乙腈 | 100 | 7.5 | | | 54.5 |
| C ₂ H ₅ Br | 0 | 甲苯 | 37 | 3.0 | 90~92/1333 | 95/2133 | 0 |
| | 2.0 | 甲苯 | 37 | 3.0 | | | 0 |
| | 2.0 | 乙腈 | 37 | 3.0 | | | 31.2 |
| | 2.0 | 乙腈 | 37 | 7.5 | | | 31.8 |
| n-C ₄ H ₉ Br | 0 | 甲苯 | 85 | 3.0 | 118~120/2666 | 114~115/2266 | 0 |
| | 2.0 | 甲苯 | 85 | 3.0 | | | 32.2 |
| | 2.0 | 乙腈 | 85 | 3.0 | | | 49.5 |
| | 2.0 | 乙腈 | 85 | 7.5 | | | 48.0 |

3 参考文献

- 1 韩广甸, 赵树伟, 李述文, 等编译. 有机制备化学手册. 中册. 北京: 化学工业出版社, 1985: 154
- 2 曾庆北, 邓彦能, 黄文芳. 化学试剂, 1990, 12 (1): 58

ride and acetonitrile in alkylation of active methylene group of acetoacetic ester Yu Shanxin*, Guo Jianhong (Department of Chemistry, Hunan Normal University, Changsha 410081), Huaxue Shiji, 1994, 16(4), 242-3

This paper reports the function of anhydrous potassium fluoride and acetonitrile in C-alkylation of active methylene group of acetoacetic ester.

Keywords potassium fluoride, acetonitrile, acetoacetic ester, alkylation, catalysis

The function of anhydrous potassium fluo-

(上接第241页)

据见表。

3 参考文献

- 1 周瑞仪, 陈毅辉, 赵海燕, 等. 厦门大学学报自然科学版, 1988, 27(6): 67
- 2 日本公开特许, 129234 (1987)
- 3 Freedman H H, Dubois R A. *Tetrahedron Lett.*, 1975: 3251
- 4 Fedorynoki M, Matacz K W Z, Makosza M. *J. Org. Chem.*, 1978, 43: 4682

Synthesis of 1-(4-(n-heptoxy) butyl) hexahydro-2H-azepin-2-one Zhou Ruiyi*, Chen Yihui, Lin Jianming (Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005), Huaxue Shiji, 1994, 16(4), 240-1; 243

This paper reports the sequential reactions of n-heptyl alcohol with 1,4-dihalobutane, and then with 4-caprolactam in two steps of solid-liquid phase transfer catalytic reaction to the title compound 1.

Keywords 1-(4-(n-heptoxy) butyl) hexahydro-2H-azepin-2-one, synthesis