

5-取代-N,N-二甲基色胺衍生物合成方法 研究及光谱分析

王菊月^① 郝亮

(河北石家庄科技信息职业学院 石家庄市红旗大街南端 050091)

摘要 以 5-甲氧基-N,N-二甲基色胺为例, 研究了 5-取代-N,N-二甲基色胺系列衍生物的合成方法, 分别以 5-取代吲哚法和 Fischer 合成法分别合成了目标产物。Fischer 合成法原料易得, 操作简便, 较 5-取代吲哚法具有明显优势。通过 ¹H NMR 确定了产物结构, 通过 IR 分析了其红外特性。

关键词 5-取代-N,N-二甲基色胺; Fischer 合成法; 5-取代吲哚法

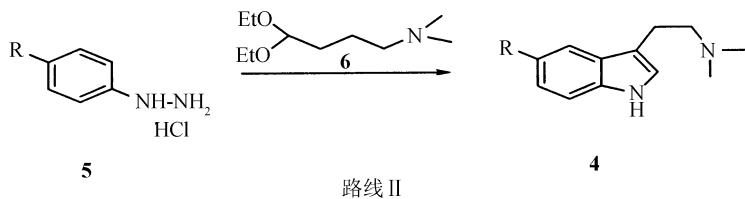
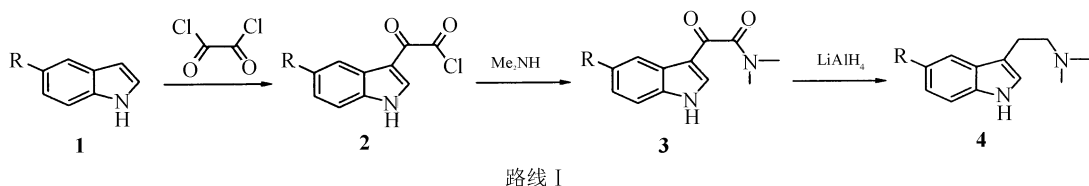
中图分类号: O657.2; O657.33

文献标识码: B

文章编号: 1004-8138(2011)02-0715-03

1 引言

N,N-二甲基色胺系列衍生物有许多合成方法^[1], 目前研究较多的 2 条合成路线为: (1) 以 5-取代吲哚为起始原料^[2], 经草酰基化、胺化、还原得到相应的 N,N-二甲基色胺衍生物(见路线 I); (2) Fischer 合成法^[3,4], 即将醛(或酮)和苯胍衍生物及酸催化剂混合后一起加热, 一步合成吲哚(见路线 II)。



两种方法各有利弊, 本文以 5-甲氧基-N,N-二甲基色胺为例(即 R=OMe), 对 5-取代吲哚法和 Fischer 合成法进行了比较。通过 ¹H NMR 进行了产物结构的确定, 并通过 IR 分析了其红外特

① 联系人, 电话: (0311) 85616983; 传真: (0311) 87631015; 手机: (0) 13930192315; (0) 13933074992; E-mail: bigwolfday@163.com

作者简介: 王菊月(1980—), 女, 河北省沧州市人, 助教, 本科, 主要从事药物合成研究工作。

郝亮(1982—), 男, 石家庄市人, 助教, 本科, 主要从事药物合成研究工作。

收稿日期: 2010-07-10(接受日期: 2010-08-04)

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

DMX 500 核磁共振仪(德国布鲁克公司,溶剂:分析纯 DMSO- d_6 ,内标:TMS);FTIR-7600 傅里叶红外光谱仪(天津港东科技发展有限公司);5-甲氧基吡啶;草酰氯;4-甲氧基苯肼;6-(*N,N*-二甲基)-3-乙醛基己醛;所用试剂均为化学纯。

2.2 合成方法

2.2.1 路线 I

(1) 5-甲氧基吡啶-3-草酰氯(2)的合成

向 100mL 的圆底烧瓶中,加入草酰氯(2g, 16.3mmol)的无水乙醚溶液(50mL),冰浴冷却至 0°C,搅拌下,缓慢加入 5-甲氧基吡啶(2g, 13.6mmol),加毕保持 0°C 继续搅拌 30min。停止搅拌,过滤,滤液真空干燥得橘红色固体(2)(3.5g,产率 95%)。

(2) 5-甲氧基吡啶-3-草酰胺(3)的合成

向 250mL 烧瓶中加入 37% 氨水(60mL),室温搅拌下缓慢加入化合物 2(3g, 11mmol),加毕,继续搅拌 30min。停止搅拌,反应液用二氯甲烷(50mL)萃取,水层再用二氯甲烷萃取(30mL×3),合并有机相,用饱和 NaCl 溶液洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩得到白色固体(3)(2.4g,产率 90%)。

(3) *N,N*-二甲基-5-甲氧基色胺(4)的合成

向 250mL 圆底烧瓶中加入化合物 3(2g, 8.1mmol)的四氢呋喃溶液(70mL),室温下缓慢滴入 LiAlH_4 (1.2g, 32mmol)的四氢呋喃(50mL)悬浮液,滴毕,升温回流 2h。停止加热,将反应液冷却至室温,缓慢滴加 H_2O 直至无气泡产生,硅藻土过滤,滤液浓缩得到黄色油状物,乙醚重结晶,得淡黄色固体(4)(0.9g,产率 51%)。

2.2.2 路线 II

原料 5(8.7g, 50mmol)溶解在 4% 的 H_2SO_4 (120mL)溶液中,搅拌下加入化合物 6(11.5g, 60mmol),升温至 110°C,反应 2h,后冷却到室温,用二氯甲烷(50mL)洗涤,水相再加入 37% 的氨水(30mL),再用二氯甲烷萃取(60mL×3),合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩得到红色油状物。粗品用乙醚重结晶得浅棕色固体(4)(7.6g,产率 70%)。

2.3 产物鉴定

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 10.60(s, 1H), δ = 7.22(d, J = 8.5Hz, 1H), δ = 7.09(d, J = 2Hz, 1H), δ = 6.97(d, J = 2Hz, 1H), δ = 6.71(dd, J = 8.5Hz, J = 2Hz, 1H), δ = 3.76(s, 3H), δ = 2.78(t, J = 8Hz, 2H), δ = 2.50(t, J = 8Hz, 2H), δ = 2.21(s, 6H)。m. p. = 69°C。

2.4 IR 分析

产物 5-甲氧基-*N,N*-二甲基色胺红外谱图如图 1。

在 3000cm^{-1} 左右出现的吸收峰是 N—H 和芳香环上的 C—H 伸缩振动,即吡啶环;在 1400cm^{-1} 左右出现的是 N— CH_3 的对称弯曲振动;在 1250cm^{-1} 出现的是 C—O 的伸缩振动。由此,可以确定化合物的结构。

3 结论

(1) 路线 I 是目前合成色胺类化合物的常用方法,以 5-甲氧基吡啶为主要原料,经过 3 步反应,总产率 44%。但是 5-取代的吡啶价格较高,使得这条路线成本较高,最后一步还原反应所使用

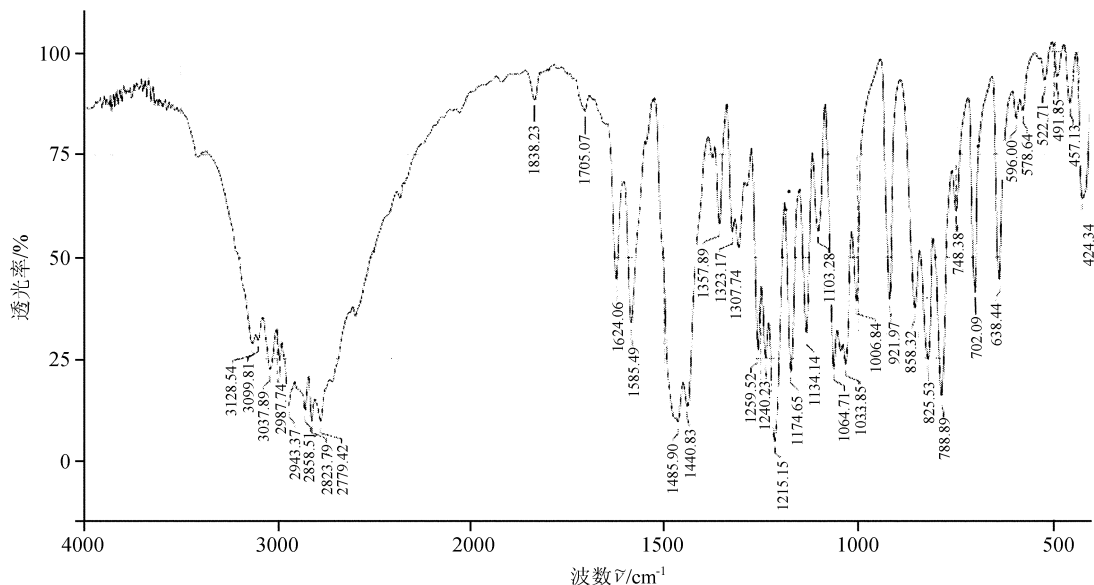


图 1 5-甲氧基-*N,N*-二甲基色胺

的氢化铝锂对反应条件及后处理操作要求苛刻, 不适于工艺放大。此方法适于实验室合成。

(2) 路线 II 采用 Fischer 合成法, 以 4-甲氧基苯肼盐酸盐为主要原料, 只需一步反应, 产率 70%。该方法路线短, 原料价格低廉, 对反应条件无苛刻要求, 适合工艺放大, 是一种具有实际应用前景的生产 5-取代-*N,N*-二甲基色胺的方法。

参考文献

- [1] 勃拉特 A H. 有机合成第 2 集[M]. 南京大学有机化学教研组译. 北京: 科学出版社, 1964. 388.
- [2] Merrill E S, William C. The Action of Oxalyl Chloride on Indoles a New Approach to Tryptamines[J]. *J. Chem. Sec.*, 1954, **76**(7): 6208—6210.
- [3] Robinson B. The Synthetic to Indoles[J]. *Chem. Rev.*, 1963, **63**(5): 374—377.
- [4] 蒋金芝, 王艳. Fischer 吲哚合成法的研究进展[J]. 有机化学, 2006, **26**(8): 1025—1030.

Synthesis and Spectral Analysis of 5-R-*N,N*-Dimethyl Tryptamines Derivatives

WANG Ju-Yue HAO Liang

(Shijiazhuang Science and Information College of Hebei Province, Shijiazhuang 050091, P. R. China)

Abstract Taking 5-methoxy-*N,N*-dimethyl tryptamine for example, 5-R-*N,N*-dimethyl tryptamine derivatives, were synthesized by 5-R-benzazole and Fischer method individually. The latter obviously has more advantages than the former, and was in easy to get raw material and simple operations. The product structure was determined by ^1H NMR, and IR characteristic was analyzed by Infrared.

Key words 5-R-*N,N*-Dimethyl Tryptamine; Fischer Method; 5-R-Benzazole Method